

Einfluss einer MAC-Sedierung mit Remifentanyl und Propofol  
auf die Hämodynamik, Oxygenierung und den Patientenkomfort  
während internistischer Thorakoskopien

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Antje Wollmann**

**geboren am 31.03.1966 in Jena**

## **Gutachter**

- 1. PD Dr. med. Markus Paxian**  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena
- 2. Prof. Dr. med. Khosro Hekmat**  
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena
- 3. Prof. Dr. med. Waheedullah Karzai**  
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Zentralklinik Bad Berka GmbH

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.12. 2010**

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anaesthesiology Physical Risikostratifizierung der Patienten nach der Empfehlung der ASA:  ASA I        normaler, gesunder Patient  ASA II       leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung  ASA III      schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung  ASA IV      schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht  ASA V       moribund; Tod innerhalb von 24 h mit oder ohne Operation zu erwarten
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
Ca	Karzinom
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
FEV <sub>1</sub>	forcierte Einsekundenkapazität
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös

kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
ks HWZ	kontextsensitive Halbwertszeit
LZ	Leukozytenzahl
m	männlich
MAC	Monitored Anaesthesia Care
MAP	mittlerer arterieller Druck
MAX	Maximum
MIN	Minimum
min	Minute
NAS	Numerische Analogskala
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
P <sub>A</sub>	Alveolardruck
paCO <sub>2</sub>	arterieller CO <sub>2</sub> -Partialdruck
paO <sub>2</sub>	arterieller O <sub>2</sub> -Partialdruck
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
P <sub>pa</sub>	pulmonalarterieller Druck
P <sub>pv</sub>	pulmonalvenöser Druck
s.	siehe

saO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie
VATS	video-assisted thoracic surgery
VC	Vitalkapazität
w	weiblich

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Inhaltsverzeichnis .....	6
1 Zusammenfassung .....	8
2 Einleitung .....	10
2.1 Internistische Thorakoskopie .....	10
2.2 Unterschied internistische und chirurgische Technik .....	11
2.3 Physiologische Veränderungen bei Lungenkollaps und Spontanatmung in Seitenlage .....	12
2.4 Monitored Anaesthesia Care (MAC) .....	15
2.5 Medikamente .....	18
2.5.1 Remifentanyl .....	18
2.5.2 Propofol .....	22
3 Ziele und Fragestellung der Arbeit .....	27
4 Methodik .....	28
4.1 Patienten .....	28
4.2 Durchführung .....	28
4.2.1 Prämedikation .....	28
4.2.2 Untersuchungsablauf .....	28
4.2.3 Erhobene Daten .....	30
4.3 Datenanalyse und statistische Methodik .....	33
4.3.1 Test auf Signifikanz .....	33
4.3.2 Median und Range .....	33
4.3.3 Diagramme .....	33
5 Ergebnisse .....	35
5.1 Demographische Patientendaten .....	35
5.2 Vorerkrankungen und Vormedikation .....	35
5.3 Indikation zur Thorakoskopie .....	37
5.4 Präoperative Lungenfunktion .....	39
5.4.1 Präoperative kapilläre BGA .....	39
5.4.2 Präoperative Spirometrie .....	39
5.5 Pleuraerguss, Pleurabiopsie, Pleurodese .....	40
5.6 Hämodynamik .....	41

5.6.1	Nicht invasiver oszillometrischer Blutdruck .....	41
5.6.2	Herzfrequenz.....	42
5.7	Respiration .....	43
5.7.1	Atemfrequenz.....	43
5.7.2	Sauerstoffsättigung .....	44
5.7.3	Blutgasanalyse.....	45
5.8	Sedierung.....	48
5.9	Intraoperative Schmerzangaben .....	51
6	Diskussion.....	54
6.1	Hämodynamische Effekte der Sedierung .....	54
6.2	Respiratorische Effekte der Sedierung.....	56
6.3	Grad der Sedierung und Analgesiequalität.....	60
7	Schlussfolgerungen.....	64
	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	66
8	Anhang.....	77
	Lebenslauf .....	79
	Danksagung.....	80
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	81

# 1 Zusammenfassung

Die internistische Thorakoskopie ist eine sehr wertvolle diagnostische und in geringeren Umfang therapeutische Maßnahme. Sie wird in Lokalanästhesie mit Sedierung und selten in einer Kombination mit einer systemischen Applikation von Analgetika durchgeführt. Das Hinzufügen einer Analgosedierung bei der sehr schmerzhaften Thorakoskopie kann einerseits die Lokalanästhesie sinnvoll ergänzen, birgt aber andererseits die Gefahr der Atemdepression in sich. In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung eines in unserer Klinik neuen Analgosedierungsschemas mittels kontinuierlicher Infusion von Remifentanyl und Propofol nach oraler Prämedikation mit Midazolam zur diagnostischen bzw. therapeutischen internistischen Thorakoskopie bei spontan atmenden Patienten untersucht. In der Literatur ließen sich keine Hinweise auf die Anwendung von Remifentanyl und Propofol zur Sedierung während internistischer Thorakoskopien und somit Daten über eine Beeinflussung von Oxygenierung, Hämodynamik und Qualität der Sedierung während dieses speziellen diagnostischen Verfahrens recherchieren. Die Daten entstanden im Rahmen der Qualitätssicherung bei Einführung einer neuen Methode in unserer Klinik und standen somit retrospektiv zur Verfügung. Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena hat die anonyme Bearbeitung dieser Daten zugelassen.

Im Zeitraum von August 2002 bis März 2009 wurden 32 Patienten der pulmonologischen Abteilung der Zentralklinik Bad Berka zur Diagnostik bzw. Therapie rezidivierender Pleuraergüsse in Analgosedierung thorakoskopierte. Sie waren zwischen 22 und 88 Jahre alt und gehörten den ASA-Klassen II und III an. Die Patienten erhielten zur Prämedikation 30 bis 60 min vor Operationsbeginn 0,1 mg/kg KG (3,75 bis 11,25) Midazolam per os. Zur kontinuierlichen Analgosedierung wurde ihnen Remifentanyl in einer Dosierung von 0,025 bis 0,05 µg/kg/min und Propofol in der Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/h kontinuierlich verabreicht. Zur kurzzeitigen Vertiefung der Sedierung z.B. bei Biopsien der Pleura oder dem Einbringen von Talkum zur Pleurodese konnten Bolusgaben von 10 bis 20 mg Propofol verwendet werden. Während der gesamten Untersuchungsdauer wurde den Patienten 6 Liter Sauerstoff über eine Gesichtsmaske verabreicht und die respiratorische Funktion mit Kapnographie überwacht. Beurteilt wurden unter anderem die Oxygenierung, die Hämodynamik, sowie der Grad der Sedierung und die Qualität der Analgesie zu definierten Messzeitpunkten.



Messzeitpunkte waren vor Beginn der kontinuierlichen Infusion von Remifentanyl und Propofol, unmittelbar nach Öffnen der Pleura, 10 min nach Pleuraeröffnung, 20 min nach Pleuraeröffnung, am OP-Ende und 10 min nach OP-Ende.

Die statistische Auswertung der Daten ergab, dass die Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol zu einem signifikanten, jedoch klinisch nicht relevanten Absinken des mittleren arteriellen Druckes führte, währenddessen die Herzfrequenz im Verlauf der Untersuchung stabil blieb. Unter dem Einfluss der Analgosedierung waren ein signifikanter Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes und ein Abfall der Atemfrequenz bis 20 min nach Pleuraeröffnung zu beobachten, welche sich zum OP-Ende nach Abstellen der Medikamente weitestgehend wieder normalisierten. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung blieben während der Untersuchung weitestgehend stabil. Kein Patient musste wegen respiratorischer Insuffizienz während der Thorakoskopie intubiert oder mit einer Maske beatmet werden.

Die erreichte Sedierungstiefe war bei allen untersuchten Patienten suffizient, im Median wurde während der Untersuchung ein mittlerer Sedierungsgrad (träge Reaktion auf normale oder laute Namensnennung) erreicht. Die analgetische Versorgung während der Thorakoskopie war sehr gut (NAS 0 bis 4, Median 1), keine Untersuchung musste aufgrund starker Schmerzen vorzeitig beendet werden. Die Patienten waren mit der Behandlung sehr zufrieden.

Zusammenfassend ist eine Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol in der gewählten Dosierung bei spontan atmenden Patienten während internistischer Thorakoskopien eine sichere Methode und führt bei weitestgehender Schmerzfreiheit zu einem mittleren Sedierungsgrad. Mit dieser Methode bleiben die Oxygenierung, die Ventilation und die Hämodynamik klinisch stabil und der Patientenkomfort kann als sehr hoch eingestuft werden.

## 2 Einleitung

### 2.1 Internistische Thorakoskopie

Grundsätzlich kann eine Thorakoskopie in Lokalanästhesie mit leichter Sedation oder in Vollnarkose mit einem doppelläufigen Tubus zur getrennten Lungenventilation durchgeführt werden. Die Bezeichnung „internistische Thorakoskopie“ war mit dem Ziel eingeführt worden, den Unterschied zu der chirurgischen Methode klar festzulegen. Die internistische Thorakoskopie ist als klassische Jacobaeus-Technik definiert, welche bei spontan atmenden Patienten unter Lokalanästhesie oder stärkerer Sedierung über eine oder zwei Eintrittsstellen von einem Pneumologen in einem Endoskopieraum unter Verwendung von wieder benutzbaren starren Instrumenten durchgeführt wird (*Mathur et al* 1994).

Die Thorakoskopie wurde 1910 von Hans-Christian Jacobaeus (1879 bis 1937) eingeführt, welcher als Internist in Stockholm tätig war. Zunächst wurde sie fast ausschließlich als therapeutisches Verfahren in der Tuberkulosebehandlung eingesetzt, so z.B. zur Pneumothoraxbehandlung bei Tuberkulose wie von Thomas Mann in seinem Roman „Der Zauberberg“ dargestellt. „Wenn eine Lunge sehr mitgenommen ist, verstehst du, die andere aber gesund oder vergleichsweise gesund, so wird die kranke mal einige Zeit von ihrer Tätigkeit dispensiert, um sie zu schonen.... Das heißt: man wird hier aufgeschnitten, hier irgendwo seitwärts, - ich kenne die Stelle ja nicht genau, aber Behrens hat es großartig los. Und dann wird Gas in einen hineingelassen, Stickstoff, weißt du, und so der verkäste Lungenflügel außer Betrieb gesetzt. Das Gas hält natürlich nicht lange vor, halbmonatlich etwa muß es erneuert werden, - man wird gleichsam aufgefüllt, so mußt du dir's vorstellen. Und wenn das ein Jahr lang geschieht oder länger, und alles geht gut, so kann die Lunge durch Ruhe zur Heilung kommen. Nicht immer, versteht sich, es ist wohl sogar eine gewagte Sache. Aber es sollen schon schöne Erfolge mit dem Pneumothorax erzielt worden sein.“ (*Mann* 1924)

Durch den primären Einsatz von Antibiotika in der Tuberkulosetherapie zwischen 1950 und 1960 verlor die Thorakoskopie als therapeutisches Verfahren an Bedeutung.

Die internistische Thorakoskopie ist heute vorwiegend ein diagnostisches Verfahren, welches jedoch auch für therapeutische Zwecke genutzt werden kann (*Loddenkemper* 1998). Pleuraergüsse sind die Hauptindikation zur internistischen Thorakoskopie mit ca. 90 % des Untersuchungsaufkommen (*Frank* 2004). Sie kann sehr hilfreich

sein bei der Diagnose von exudativen Ergüssen unklarer Ätiologie, zum sorgfältigen Staging von malignen Mesotheliomen sowie beim Bronchialkarzinom mit unklarem Begleiterguss im Hinblick auf Resektabilität (*Antony et al.* 2001) und für die Behandlung von malignen oder anderen chronischen Ergüssen mittels Talkum-Pleurodese (*Rodriguez* 1997) oder bei Patienten mit Empyem (*Kaiser* 1989). Weitere Indikationen stellen die Stadiierung und die lokale Behandlung des Spontanpneumothorax dar (*Brekel et al.* 1993). Auch Biopsien von Zwerchfell, Lunge, Mediastinum und Perikard können während der Thorakoskopie gewonnen werden. Des Weiteren stellt die internistische Thorakoskopie einen Standart für wissenschaftliche Untersuchungen bei Erkrankungen der Pleura dar (*Mathur et al* 1994).

Die in die Thorakoskopie fest integrierte Pleuradrainage erschließt zugleich auch das effektivste Management der Pleuraergüsse mit vollständiger Ergussbeseitigung und Lungenexpansion sowie der Möglichkeit von Anschlussinterventionen im Sinne pleuraler Spülung oder Fibrinolyse, meist aber der Pleurodese.

Durch die rasante Entwicklung der laparoskopischen Chirurgie in den 1980er Jahren begann in den frühen 1990er Jahren die Entwicklung der chirurgischen Thorakoskopie, die mittlerweile in der Lage ist, auch Lappenresektionen mit Lymphknotendissektion mittels minimalinvasiver Technik durchzuführen. Seither ist es wichtig, zwischen der internistischen und der chirurgischen Thorakoskopie oder auch „video-assisted thoracic surgery“ (VATS) hinsichtlich Indikation und Durchführung klar zu unterscheiden (*Nakhosteen* 2009).

## **2.2 Unterschied internistische und chirurgische Technik**

Die Domäne der modernen videoassistierten Thorakoskopie (VATS = video-assisted thoracic surgery) besteht in diagnostischen und besonders auch in therapeutischen Manövern im Thoraxraum. Hauptzielgebiete sind das Lungenparenchym und Pathologien an der Pleura. Nicht nur Pleurodesen und Biopsien der Pleura wie bei interner Thorakoskopie, sondern auch Pleuralavage mit Dekortikation bei Pleuraempyem, und Adhäsiolysen zwischen Pleura parietalis und visceralis zur Mobilisierung der Lunge, sowie Fistelverschlüsse bei persistierenden Luftfisteln zwischen Lunge und Pleuraspalt sind bei der chirurgischen Technik möglich. Lungenresektionen, variierend in Lokalisation und Ausdehnung, als atypische oder Segment- und Lappenresektionen bei benignen oder unklaren malignen Erkrankungen können in

VATS-Technik durchgeführt werden. Darüber hinaus können ebenfalls Strukturen im Bereich des Mediastinums wie hiläre oder mediastinale Lymphknoten und das Perikard erreicht werden.

Die anästhesiologische Betreuung bei VATS besteht in der Durchführung einer Allgemeinnarkose und einer Sicherung der Atemwege mit einem Doppellumentubus. Durch den Einsatz eines Doppellumentubus ist eine einseitige bzw. seitengetrennte Beatmung mit komplettem Lungenkollaps des zu untersuchenden Hemithorax möglich. Die Sicherung der Ventilation ist gewährleistet, außerdem wird ein Sekretübertritt, z.B. bei Abszessen aus der infizierten Lunge in die noch gesunde Lunge oder der Übertritt von Blut vermieden. Durch die Allgemeinanästhesie werden pleurale Reizungen, z.B. beim Einbringen von Talkum in den Pleuraspalt, welche zu Hustenattacken führen und die internistische Technik erschweren, vermieden.

Auch beim Auftreten von seltenen, aber ernsten Komplikationen, wie etwa starken Blutungen bei iatrogenen Verletzungen größerer Gefäße, bietet die VATS unter Intubationsnarkose die Möglichkeit zur schnellen Thoraxeröffnung.

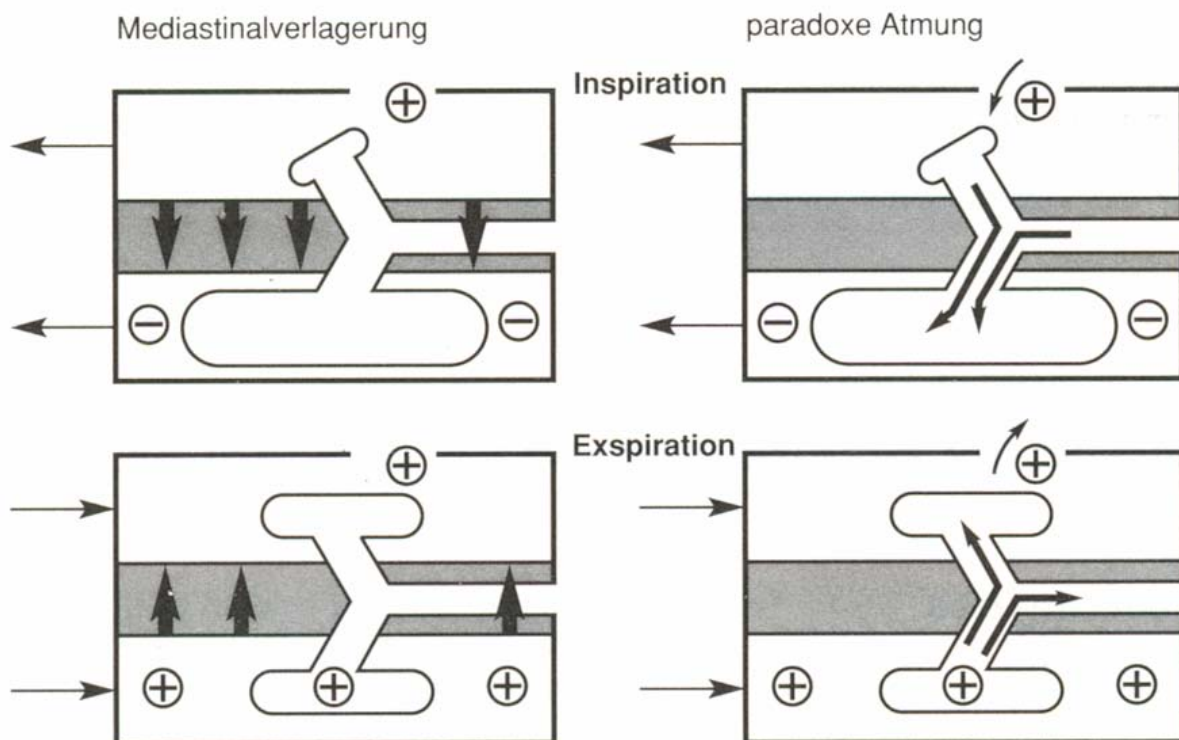
Nachteile der chirurgischen Technik liegen vor allem in der möglichen Tracheaverletzung durch den Doppellumentubus, in der Kostenintensität und der längeren Krankenhausverweildauer gegenüber der internistischen Technik. Darüber hinaus kann es während der Durchführung der Thorakoskopie in VATS-Technik in Allgemeinanästhesie mit Einlungenventilation zu Veränderungen in der Verteilung der Perfusion und/oder Ventilation zwischen der beatmeten und der nicht beatmeten Lunge und somit zur Beeinträchtigung der Oxygenierung kommen.

### **2.3 Physiologische Veränderungen bei Lungenkollaps und Spontanatmung in Seitenlage**

Nach atemphysiologischen Gesichtspunkten wurde immer wieder von der Durchführung einer Thorakoskopie bei spontan atmenden Patienten abgeraten. Es wurde befürchtet, dass Spontanatmung bei einseitigem Lungenkollaps in Seitenlage zu einer atemabhängigen Mediastinalverlagerung (Mediastinalshift) und zu einer paradoxen Atmung und folglich zur hämodynamischen Instabilität (verminderter venöser Rückfluss durch Mediastinalverdrängung) und unzureichendem Gasaustausch führt (*Bennumof* 1991).

### Atemabhängige Mediastinalverlagerung:

Beim spontan atmenden Patienten in Seitenlagerung mit offenem Brustkorb überschreitet der Atmosphärendruck den negativen Druck im Pleuraspalt und bewirkt, dass das Mediastinum in die unten liegende Thoraxseite verschoben wird. Diese Verschiebung wird durch Inspiration noch weiter verstärkt. Bei der Expiration wird der Druck im abhängigen Hemithorax relativ positiv und das Mediastinum wird wieder nach oben verschoben (Abb. 1).



**Abb. 1: Mediastinalverlagerung und paradoxe Atmung beim spontan atmenden Patienten in Seitenlage.**

### Paradoxe Atmung:

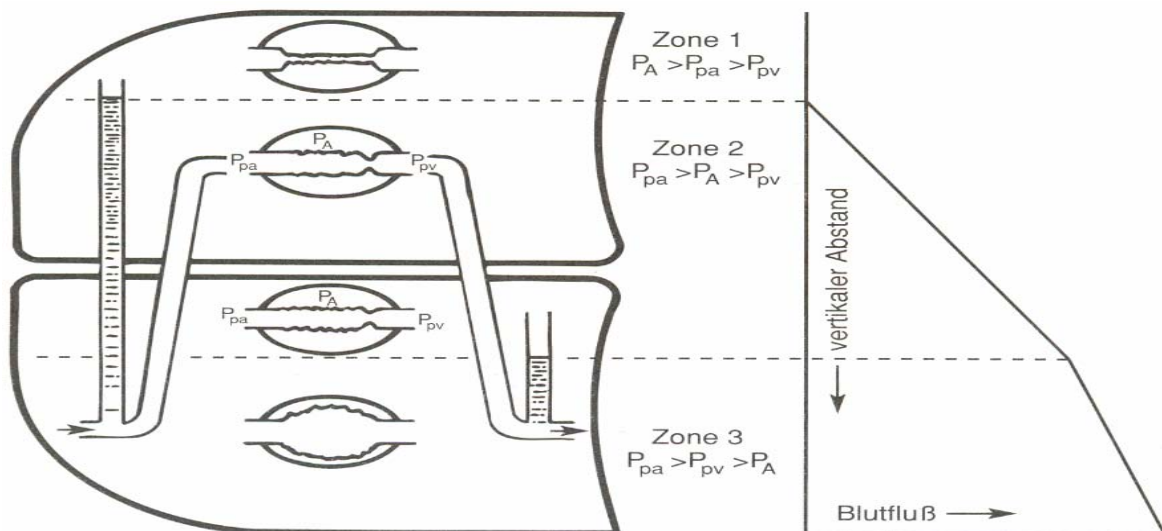
Ist die Pleura eröffnet, wird die Lunge nicht mehr durch den Unterdruck in der Pleura ausgedehnt gehalten, und neigt auf Grund ihrer Retraktionskraft zum Zusammenfallen. Dieser Kollaps der Lunge wird durch die Inspirationsbewegung bei Spontanatmung verstärkt, weil durch das tiefer tretende Zwerchfell mehr Luft aus der Umgebung in die offene Pleurahöhle eindringen kann. Gleichzeitig tritt Atemgas aus der kollabierten Lunge in die untenliegende Lunge über, da hier der negative Druck während der Inspiration größer ist. Während der Expiration kommt zu einer Umkehrung

der Verhältnisse. Luft strömt nun aus der unteren Lunge in die kollabierte Lunge ein und die Luft in der Pleurahöhle wird durch die Thorakotomie nach außen gedrängt (Abb. 1). Diese Umkehrung der Lungenbewegung bei offenem Hemithorax wird als paradoxe Atmung bezeichnet (*Benumof* 1991).

### **Verteilung von Ventilation und Perfusion in Seitenlage bei geschlossenem Brustkorb:**

Die Schwerkraft verursacht auch in Seitenlage einen vertikal wirkenden Gradienten in der Verteilung des pulmonalen Blutflusses entsprechend des Konzeptes der Perfu-sionsverteilung nach dem Drei-Zonen-Modell von West (*West et al* 1964).

Die Abb. 2 zeigt, dass der pulmonale Blutfluss bei Patienten in Seitenlage in der ab-hängigen gegenüber der nichtabhängigen Lunge größer ist (*Benumof* 1991).



**Abb. 2: Schwerkraftverteilung auf die pulmonale Blutflussverteilung in Seiten-lagerung.**

Da die Schwerkraft auch einen vertikal wirkenden Gradienten beim Pleuradruck in Seitenlage bewirkt, ist die Ventilation in der abhängigen Lunge im Vergleich zur nichtabhängigen Lunge relativ vermehrt. Die unten liegende Lunge befindet sich auf einem relativ steilen Anteil und die oberen Lungenpartien auf einem flachen Anteil der Druck-Volumen-Kurve. Daher erhält in Seitenlage die abhängige Lunge den größten Anteil des Tidalvolumens. Des Weiteren kann sich das untere Zwerchfell wegen der stärkeren Wölbung besser kontrahieren und somit nimmt die Ventilation der unteren Lunge weiter zu. Da auch eine bessere Perfusion der unten gelegenen

Lunge besteht, ist die bevorzugte Ventilation dort an die gesteigerte Perfusion angepasst, sodass sich die Verteilung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses beider Lungen nicht wesentlich ändert, wenn der Patient sich in Seitenlage begibt.

Auch das Ausmaß einer Erkrankung der nichtabhängigen Lunge ist eine signifikante Stellgröße der Blutflussmenge dorthin. So kann durch Erkrankung dieser Lunge z.B. durch Atelektasen, Pleuraerguss, oder Pleurakarzinose bereits präoperativ eine Minderung des Blutflusses bestehen und ein Kollabieren dieser erkrankten Lunge erfolgt ohne großen Shuntanstieg (*Benumof* 1991).

### **Verteilung von Ventilation und Perfusion in Seitenlage bei eröffnetem Brustkorb:**

Verglichen mit der Situation in Seitenlage bei geschlossenem Thorax bewirkt die Eröffnung des Thorax und des Pleuraraumes allein gewöhnlich keine Veränderungen der Verteilung der Lungenperfusion. Die untere Lunge erhält weiterhin eine größere Perfusion als die obere Lunge. Auch Werner und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Eröffnung des Thorax nur sehr geringe Veränderungen der pulmonalen und systemischen Gefäßdrücke und des Herzzeitvolumens bewirkt (*Werner et al.* 1984).

Zusammenfassend kommt es während der internistischen Thorakoskopie in Seitenlage und Spontanatmung der Patienten aus pathophysiologischer Sicht nicht zur hämodynamischen Instabilität und Verminderung der Oxygenierung, da zwar durch Mediastinalshift und paradoxe Atmung eine Beeinflussung der Verteilung der Ventilation entstehen kann, dieses aber durch die verbesserte Kontraktionsfähigkeit des unteren Zwerchfells und die vermehrte Belüftung der unten liegenden Lunge ausgeglichen wird. Da die abhängige Lunge auch eine bessere Perfusion besitzt, resultiert daraus ein verbessertes Ventilations-Perfusionsverhältnis der abhängigen Lunge und die Oxygenierung wird aufrechterhalten.

## **2.4 Monitored Anaesthesia Care (MAC)**

Während sich der Begriff anästhesiologischen „Stand by“ im engeren Sinne nur auf die Überwachung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen bei einem Eingriff in Lokalanästhesie bezieht, wird in Anlehnung an den korrespondierenden Begriff aus dem angloamerikanischen Sprachraum unter Monitored Anaesthesia Care (MAC) neben der Überwachungsaufgabe zusätzlich die Sorge für eine adäquate Amnesie,

Analgesie und Sedierung durch den Anästhesisten wahrgenommen. Bei der unter dieser Zielstellung durchgeführten Analgosedierung, als Teil der intravenösen Anästhesie, handelt es sich um ein Anästhesieverfahren im weiteren Sinne, bei dem der Patient schmerzfrei und schlafend, aber möglichst weckbar und damit an der Grenze zur Anästhesie gehalten wird (*Adams et al* 2001). Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) definierte 2002 eine Analgosedierung wie folgt: „Sedativa und Analgetika werden mit dem Ziel verabreicht, an Patienten diagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen unter geringst möglicher Beeinträchtigung der Funktion von Herz, Lunge, Bewusstsein und Befindlichkeit durchführen zu können und gleichzeitig für die Durchzuführenden bestmögliche Arbeitsbedingungen zu schaffen. Dieses Ziel ist erreicht, wenn der angst- und stressfreie Patient in der Lage ist, mit dem Behandler/Untersucher zu kommunizieren und zu kooperieren“ (DGAI 2002).

Eine zu starke Sedierung sollte vermieden werden und die Kooperationsfähigkeit des Patienten erhalten bleiben („conscious sedation“), da plötzliche und unwillkürliche Bewegungen, Unruhe oder eine Verlegung der Atemwege den OP-Erfolg in Frage stellen oder den Patient vital gefährden können (*Heindl* 2005, *Külling et al.* 2003). Die Vermeidung stress- und schmerzbedingter sympathikotoner Reaktionen, insbesondere Tachykardie und Hypertension durch die Sicherstellung einer adäquaten Sedierung, Analgesie und Anxiolyse erhöht nicht nur den Patientenkomfort, sondern beeinflusst auch die perioperative Morbität und Mortalität günstig.

Durch die ASA wurden Standards für die Durchführung und das Monitoring der Patienten während einer MAC-Sedierung erarbeitet. Diese beinhalten neben einer präoperativen Anästhesievisite und Patientenaufklärung die intraoperative Dokumentationspflicht und die kontinuierliche Anwesenheit des Anästhesisten während der Prozedur. Zu den Aufgaben des Anästhesisten während der MAC gehören die nicht-invasive Überwachung der respiratorischen und Herz-Kreislauffunktion, die Sauerstoffgabe, falls indiziert und die intravenöse Applikation von Sedativa, Analgetika und anderen Pharmaka während des Eingriffes (*Sá Rêgo, White* 2000).

Anästhesiologisches „Stand by“ ist nicht nur in der Augenheilkunde etabliert. Es wird geschätzt, dass in den USA bis zu 60 % aller ambulanten und immerhin bis zu 12 % der stationären Eingriffe in dieser Form der anästhesiologischen Betreuung durchgeführt werden (*Sá Rêgo et al.* 1997). Auch in Deutschland ist man gerade im ambulanten Bereich bestrebt, die Zahl an Eingriffen ohne Allgemeinanästhesie zu steigern,



z.B. in der Augenchirurgie, der ambulanten Endoskopie, bei Zahnextraktionen oder bei kleineren chirurgischen Eingriffen wie Varizen-OPs oder Carpal tunnelbehandlungen.

Doch auch im stationären Bereich erweitert sich das Spektrum für anästhesiologisches „Stand by“ (MAC) laufend. So werden zunehmend diagnostische und therapeutische Verfahren wie Herzkatheter- oder MRT-Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern oder unkooperativen Patienten, angiographische Interventionen, ICD-Implantationen, urologische Eingriffe, wie die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie in Lokalanästhesie plus Analgosedierung durchgeführt.

Schmerzkontrolle, Schmerzreduktion oder Schmerzfreiheit stellen für eine überwiegende Anzahl von Patienten eine der wesentlichen Komponenten im Rahmen medizinischer Behandlungsmaßnahmen dar und sind für die Zufriedenheit des Patienten mit seiner medizinischen Versorgung von entscheidender Bedeutung. Vor allem im perioperativen Bereich sieht sich der behandelnde Anästhesist im Rahmen einer suffizienten Schmerztherapie der Aufgabe gegenübergestellt, seinen Patienten eine hochwirksame, gleichzeitig nebenwirkungsarme und sichere Form der Analgesie in möglichst individualisierter Form zukommen zu lassen.

Eine individuelle, an intraoperative Bedürfnisse angepasste Anästhesieführung setzt die Anwendung von kurz wirksamen und damit „gut steuerbaren“ Anästhetika voraus, die aufgrund ihres pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profils die folgenden Merkmale aufweisen:

- ein rascher Wirkungseintritt bei Anästhesiebeginn,
- die Möglichkeit, die Narkosetiefe durch Veränderung der Dosierung zügig an den operativen Verlauf anzupassen,
- rasche Beendigung der Wirkung zum Operationsende durch Umverteilung und/oder rasche Metabolisierung.

Einem solchen Anforderungsprofil entspricht die Kombination des ultrakurz wirksamen Opioid Remifentanyl mit dem Hypnotikum Propofol als Total Intravenöse Anästhesie (TIVA).

## 2.5 Medikamente

### 2.5.1 Remifentanyl

Der reine  $\mu$ -Rezeptor-Agonist Remifentanyl (Ultiva<sup>®</sup>, GLAXO SMITH KLINE, München) ist chemisch charakterisiert als ein 3-[4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidin] propanylsäure-Methylester-Hydrochlorid (s. Abb. 3) und gehört damit zur Gruppe der 4-Anilinopiperidine. Es handelt sich dabei um ein relativ neues synthetisches Opioid, dass früher unter der Bezeichnung GI 87084B geführt wurde (*James et al.* 1991).

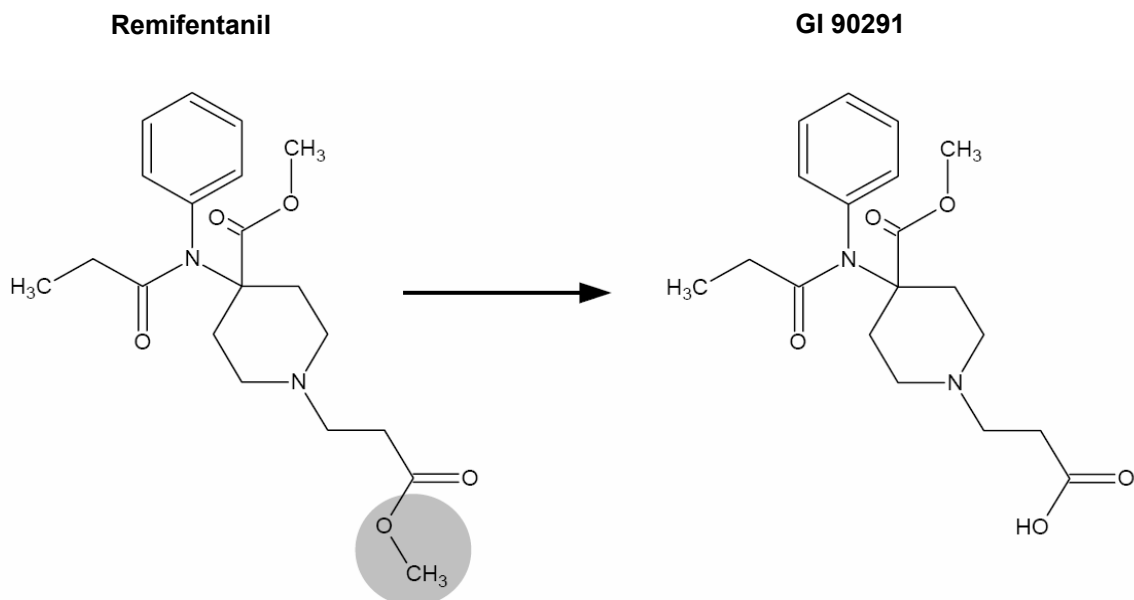


Abb. 3: Remifentanyl und Hauptabbauprodukt GI 90291(grau: Esterbindung).

#### 2.5.1.1 Pharmakokinetik

Remifentanyl zeichnet sich durch seinen, in der chemischen Struktur begründeten, raschen Metabolismus aus. Ursächlich für diesen Abbau ist eine Esterbindung, die als Angriffspunkt für unspezifische Serum- und Gewebsesterasen (Esterase-metabolisierendes Opioid) dient und zu einer raschen Hydrolyse zum analgetisch unwirksamen Hydrolyseprodukt GI 90291 mit lediglich einer Potenz von 0,1 % bis 0,3 % der Muttersubstanz führt (*Egan et al.* 1993). Ein beim Menschen noch bekannter zweiter Abbauweg in Form der N-Dealkylierung spielt eine untergeordnete Rolle (*Egan et al.*

1993). Der extrahepatische Abbau zeigt sich auch in der Tatsache, dass die totale Clearance (150 bis 300 l/h), die nicht signifikant mit den Parametern Geschlecht, Gewicht und Alter zu korrelieren scheint, etwa das zweieinhalbfache des hepatischen Blutflusses (80 l/h) beträgt.

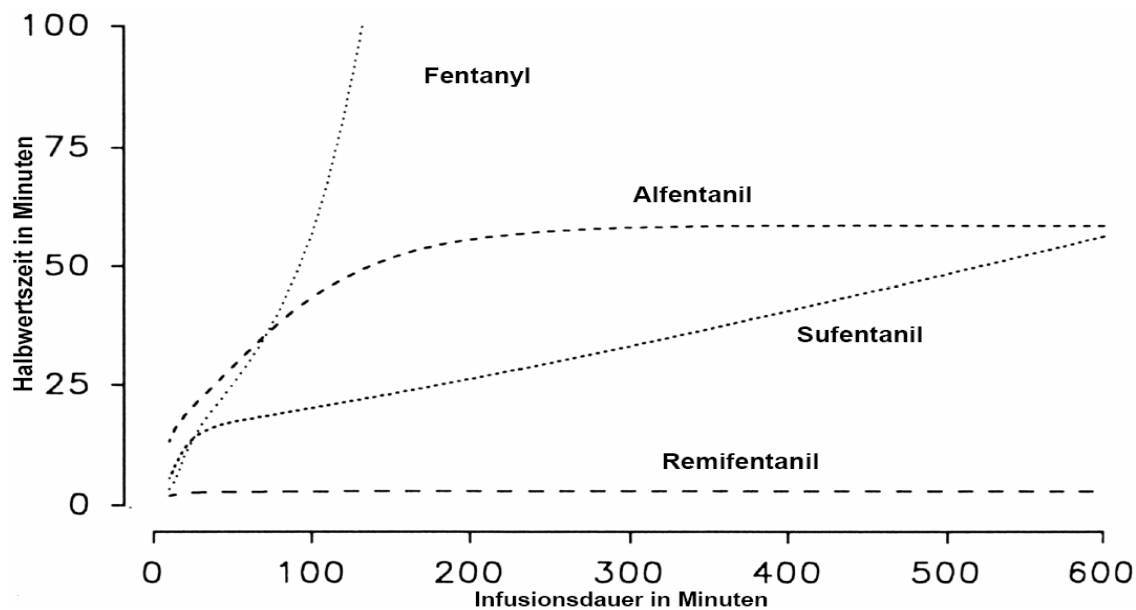
Als klinische Konsequenz hieraus folgt, dass der organunabhängige Abbau von Remifentanil eine Applikation auch bei Patienten mit eingeschränkter Organfunktion erlaubt (*Minto et al. 1997, Patel u. Spencer 1996, Thompson u. Rowbotham 1996*). Sowohl die totale Clearance als auch das Verteilungsvolumen im Zustand des Steady-state (etwa 25 bis 40 l) wurden als relativ dosisunabhängige Größen registriert (*Westmoreland et al. 1993*).

Bereits 1991 und 1992 wiesen zwei Studien darauf hin, dass die terminale Eliminationshalbwertszeit keine Rückschlüsse auf den plasmatischen Konzentrationsabfall erlaubt und damit als klinischer Indikator für die Wirkdauer unbrauchbar ist (*Shafer u. Varvel 1991, Shafer u. Stanski 1992*).

Daraufhin prägten Hughes und Mitarbeiter (*Hughes et al. 1992*) den Begriff der kontextsensitiven Halbwertszeit. Als kontextsensitive Halbwertszeit wird der Zeitraum bezeichnet, in dem nach Beendigung einer kontinuierlichen Infusion die Konzentration der Substanz im Blut auf die Hälfte der Ausgangskonzentration abgefallen ist, und zwar unter Berücksichtigung der vorangegangenen Infusionsdauer. Da die Substanzkonzentration im Serum bei Remifentanil nach einer äußerst kurzen Äquilibrationszeit der Konzentration am Wirkort und damit der klinischen Wirkung entspricht, lässt die kontextsensitive Halbwertszeit eine Aussage über die Wirkdauer des betreffenden Pharmakons zu und ist somit von großer klinischer Bedeutung.

In diesem Zusammenhang machten Hughes und Mitarbeiter (*Hughes et al. 1992*) auf diese weitere Besonderheit von Remifentanil aufmerksam: seine kontextsensitive Halbwertszeit erwies sich unabhängig von der Infusionsdauer.

In Abb. 4 wird die konstant niedrige Halbwertszeit von Remifentanil bis zu einer Infusionsdauer von 600 Minuten anderen im klinischen Alltag genutzten Opioiden gegenübergestellt.



**Abb. 4: Kontextsensitive Halbwertszeit der Opiode (1993).**

Entsprechend seiner oben genannten günstigen pharmakokinetischen Parameter weist Remifentanyl eine Halbwertszeit, bezogen auf die Konzentration in der Biophase, von nur 3,65 Minuten auf (*Westmoreland et al.* 1993). Dies erklärt das rasche Abklingen von Wirkung und Nebenwirkungen, wie der Atemdepression nach Unterbrechung der Substanzzufuhr, unbeeinflusst von der vorherigen Infusionsdauer. Diese kurze Wirkdauer ermöglicht eine bedarfsorientierte Titration je nach erwünschter Wirkung.

### 2.5.1.2 Pharmakodynamik

Als Wirkort für Remifentanyl werden die  $\mu$ -Rezeptoren betrachtet, wobei Remifentanyl einen reinen  $\mu$ -Agonisten darstellt (*James et al.* 1991). Dies bedeutet, dass Remifentanyl sowohl bezüglich der Hauptwirkung – Analgesie, Sedation – als auch der unerwünschten Nebenwirkungen – Atemdepression, Muskelrigidität, Übelkeit, Erbrechen, Euphorie, Bradykardie, Juckreiz (*Duthie* 1998) – der Muttersubstanz Morphin entspricht und damit kein prinzipieller Unterschied zu den übrigen  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten besteht.

Wie bereits erwähnt, ist pharmakokinetisch die Latenzzeit zwischen maximaler Plasma- und Wirkortkonzentration, die von der Substanz benötigt wird, um in die Biophase vorzudringen, bei Remifentanyl sehr kurz, d.h. Wirkungsbeginn und Wirkungs-

ende stehen zeitlich in sehr engem Zusammenhang mit der Plasmakonzentration. Die Zeit, nach der die Hälfte der Äquilibration stattgefunden hat, beträgt für Remifentanyl 1,6 Minuten. Hierdurch erklären sich der ähnlich rasche Wirkungsbeginn wie bei Alfentanyl (*Egan et al.* 1996) und der sehr viel raschere Effekt im Vergleich zu Sufentanyl und Fentanyl (*Shafer u. Varvel* 1991).

#### **2.5.1.3 Indikationen**

In der Allgemeinanästhesie wird Remifentanyl zunehmend als analgetische Komponente zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose verwendet. Aufgrund fehlender hypnotischer Potenz eignet sich Remifentanyl nicht als Mononarkotikum und wird nur in Kombination mit intravenösen und/oder volatilen Anästhetika zu deren Dosisreduktion empfohlen. Als niedrig dosierte Dauerinfusion kann Remifentanyl alleine zur postoperativen Analgesie eingesetzt werden und ist dabei intermittierenden Morphin-Gaben deutlich überlegen (*Duthie* 1998). Remifentanyl ist zur Analgosedierung bei Intensivpatienten bis 72 Stunden zugelassen. Kurze Aufwachzeiten die eine baldige Extubation der Patienten auch nach mehrtägiger Sedierung ermöglichen, zeigen, dass Remifentanyl zur Sedierung auf Intensivstationen geeignet ist (*Evans und Park* 1997, *Soltesz et al.* 2001).

Auch in den S2-Leitlinien zur Analgesie und Sedierung des Intensivpatienten wird ausgeführt, dass bei postoperativen Patienten, bei denen ein Weaning angestrebt wird, Remifentanyl aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften von Vorteil sein kann (*Martin et al.* 2005).

Die Durchführung von Analgosedierungen bei kleineren operativen Eingriffen sowie die Analgesie im Rahmen anästhesiologisch überwachter therapeutischer bzw. diagnostischer Interventionen sind weitere Einsatzgebiete für Remifentanyl.

#### **2.5.1.4 Unerwünschte Wirkungen**

Neben postoperativen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen spielen intraoperativ die opiatcharakteristische Atemdepression und die vermutlich durch vagale Stimulation bedingte Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz um etwa 20 % eine wesentliche Rolle (*Bürkle et al.* 1996, *Egan* 1995).

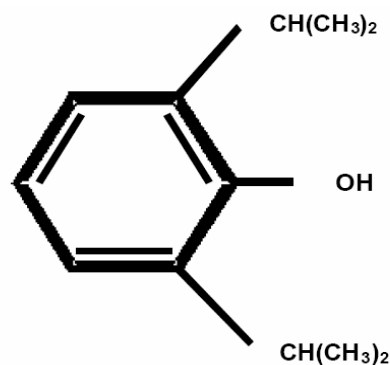
Die durch den schnellen Wirkungsverlust bedingte fehlende postoperative Schmerzfähigkeit verlangt nach adjuvanten schmerztherapeutischen Konzepten, da ansonsten die Patientenbefindlichkeit erheblich beeinträchtigt sein kann (*Duthie 1998, Egan 1995, Sebel et al. 1995*).

Besonders zu beachten ist die bei nicht prämedizierten Patienten, schneller Infusion oder Bolusinjektion eventuell rasch einsetzende Muskelrigidität, die die Gefahr der Apnoe oder Unmöglichkeit der Beatmung birgt.

Zusammenfassend ist für Remifentanyl die besonders gute Steuerbarkeit hervorzuheben, die eine sehr kurzfristige bedarfsadaptierte Applikation zulässt und zur Reduktion bzw. besseren Kalkulierbarkeit der intra- und postoperativen Wirkungen führt. Auch die fehlende Akkumulationsgefahr nach lang andauernder Infusion und die bevorzugte Einsetzbarkeit bei Nieren- und Leberschäden verleihen diesem Opioid eine Sonderstellung.

### 2.5.2 Propofol

Propofol (2,6 Diisopropylphenol) ist ein wasserunlösliches Phenolderivat (s. Abb. 5) mit einem Molekulargewicht von 180.



**Abb. 5: Strukturformel von Propofol (2,6 Diisopropylphenol).**

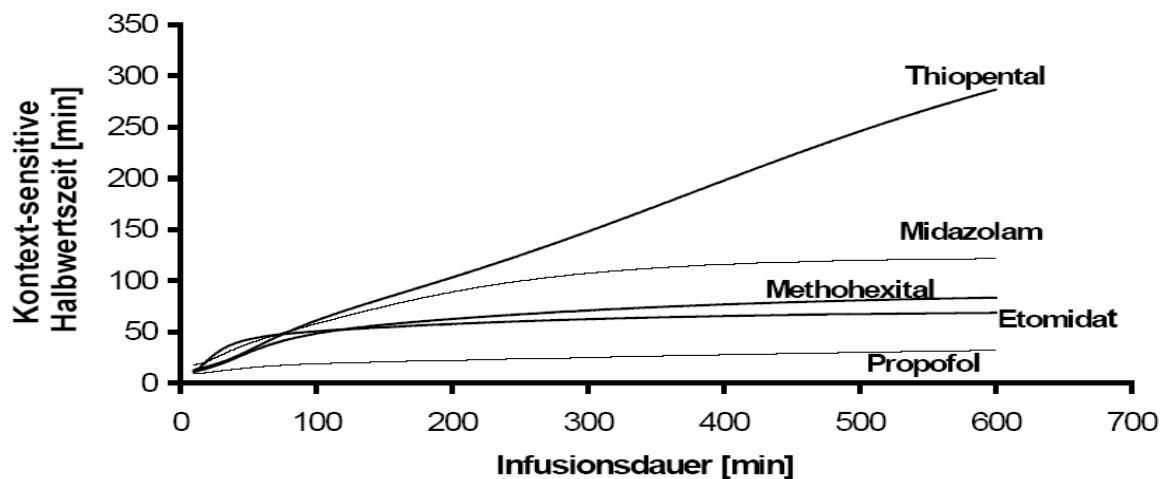
Propofol liegt vor als 1-%- und 2-%-Emulsion, die wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser in 10 % Sojabohnenöl, 2,25 % Glycerol und 1,2 Ei-Phosphatiden gelöst wird. Der pH-Wert der Lösung liegt bei 7 bis 8,5, welches die Dysästhesien bei der i.v. Applikation erklärt.

### 2.5.2.1 Pharmakokinetik

Propofol ist stark lipophil, wird zu 98 % an Plasma-Eiweiße gebunden und vorwiegend in der Leber zu inaktiven Metaboliten durch Konjugation zu Sulfaten und Glucuroniden metabolisiert, die zu 88 % über die Niere und zu 2 % über die Fäzes ausgeschieden werden (*Simon et al.* 1988).

Da die metabolische Clearance den hepatischen Blutfluss übersteigt, scheinen auch extrahepatische Metabolisierungs- und Eliminationsmechanismen zu existieren (*Shafer et al.* 1988). Dies wird bestätigt durch Beobachtungen, dass die Metabolite auch in Patienten nachgewiesen werden konnten, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden und bei denen zum Messzeitpunkt keine Leberperfusion stattfinden konnte (*Gray et al.* 1992).

Aufgrund des lipophilen Charakters besteht eine, wenn auch im Vergleich zu anderen Medikamenten geringe Kumulation. Diese spiegelt sich in den kontextsensitiven Halbwertszeiten wider. Die kontextsensitive Halbwertszeit für Propofol nimmt mit steigender Infusionsdauer zu und wird bei einer Infusionsdauer von 3 h mit 25 Minuten, sowie bei einer Infusionsdauer von 8 h mit 40 min angegeben (*Shafer et al.* 1988, *Hughes et al.* 1992). Auch bei einer Langzeitinfusion von Propofol bleibt die ks HWZ immer unter 40 min (s. Abb. 6) und somit ist Propofol das derzeit am besten steuerbare Hypnotikum (*Shafer et al.* 1988).



**Abb. 6: ks-HWZ verschiedener Hypnotika.**

Aufgrund verschiedener Mechanismen verläuft die Propofol-Elimination sehr rasch und es wird eine Eliminationsclearance von 20 bis 30 ml/min/kg angegeben, die höchste unter allen derzeit klinisch verfügbaren Hypnotika. Daher verliert Propofol auch bei längerfristiger Infusionssedierung nicht seine gute Steuerbarkeit.

Die Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 bis 5 h steht nicht im Widerspruch zur guten Steuerbarkeit dieser Substanz, sie ist vielmehr Ausdruck der langsamen Umverteilung in das Fettgewebe und der Rezirkulation, beschreibt aber Konzentrationsbereiche die deutlich unterhalb der hypnotischen Wirkschwelle liegen.

### 2.5.2.2 Pharmakodynamik

Über die genaue Wirkungsweise des Propofol liegen noch zu wenige Daten vor, als dass man sichere Aussagen machen könnte. Sicher ist, dass es zu einer Modulation der  $\gamma$ -Hydroxy-butyrate-Rezeptoren kommt, die eine neuronal inhibitorische Wirkung induziert. Die inhibitorische Wirkung entfaltet sich vor allem in den thalämischen Strukturen der Formatio reticularis sowie dem Kortex. Zudem werden auch noch Einflüsse auf andere neuronale Ionenkanäle als Grundlage der hypnotischen Wirkung diskutiert.

Der Wirkungseintritt nach Bolusgabe erfolgt innerhalb einer Arm-Gehirn-Kreislaufzeit von 25 bis 40 s, die maximale Wirkung ist nach ca. 3,5 Min. erreicht und die Wirkdauer beträgt 6 bis 10 Min., wobei die Wirkbeendigung durch Umverteilung eintritt



(Lauven, Schüttler 1993). Der therapeutische Bereich für die hypnotische Wirkung von Propofol liegt zwischen 2 bis 6 µg/ml, für die Sedierung zwischen 1 bis 2 µg/ml (Schwilden et al. 1989).

### **2.5.2.3 Indikation**

1989 wurde Propofol in Deutschland zugelassen und erfreut sich wachsender Beliebtheit, da es den Anforderungen an ein ideales Hypnotikum recht nahe kommt (Strauß et al. 2003).

Propofol ist ein Standardpräparat zu Narkoseeinleitung, kann zur Kurzzeitsedierung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen eingesetzt werden und dient zusammen mit Opioiden zur Durchführung von Eingriffen in einer totalen intravenösen Anästhesie.

Die Substanz garantiert ein rasches Einschlafen innerhalb von 25 bis 45 s sowie ein promptes Erwachen ohne Störungen von Wahrnehmung und Verhalten, wenn der Blutspiegel unter 1,1 µg/ml abfällt (Shafer et al. 1988).

Eine Anwendung bei Kindern unter einem Monat ist nicht vorgesehen, wird jedoch in der klinischen Routine oft durchgeführt.

Häufig wird Propofol auch zur Sedierung auf der Intensivstation eingesetzt, da es von allen gebräuchlichen Sedativa die kürzesten Aufwachzeiten nach prolongierter Applikation besitzt.

Die antiemetischen Eigenschaften von Propofol werden auf einen Antagonismus an den D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoren zurückgeführt. Der Effekt tritt auch in subhypnotischer Dosierung auf und führt, verglichen mit anderen Narkoseverfahren, zu einer geringeren Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen nach Propofolnarkosen (Numazuki 2000).

### **2.5.2.4 Unerwünschte Wirkungen**

Eine dosisabhängige Senkung des Blutdruckes, primär durch Verminderung des peripheren Widerstandes, aber auch eine Beeinflussung des Sympathikotonus infolge der Sedierung sowie eine Senkung der Vorlast mit konsekutiver Senkung des Herzzeitvolumens (HZV) sind beschrieben worden (Foex et al. 1991). Besonders bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität (Sepsis, Herzinsuffizienz, Hypovolämie) ist dies von besonderer Bedeutung.

Die durch Propofol ausgelöste Atemdepression ist annähernd vergleichbar mit der durch Midazolam in äquipotenter Dosierung zur Sedierung (*Higgins et al.* 1994). Atemfrequenz, Atemzugvolumen und damit das Atemminutenvolumen werden signifikant reduziert.

Nach den bislang vorliegenden Untersuchungsergebnissen gibt es keinen sicheren Anhalt für relevante Nebenwirkungen von Propofol auf die Leber- und Nierenfunktion. Seit 1992 wurden in der Literatur insgesamt 43 Fälle eines progredienten Herzversagens mit schwerer metabolischer Azidose, akutem Nierenversagen und Leberverfettung mit einer Propofollangzeitsedierung bei Kindern und Erwachsenen bzw. bei einer Propofolanästhesie über 5 h oder einer hohen intraoperativen Propofoldosierung in Verbindung gebracht (*Motsch, Roggenbach* 2004). Ursache dieses sehr seltenen Propofolinfusionssyndroms scheint eine komplexe Störung der mitochondrialen Atmungskette zu sein; hier liegt meist eine schwere Grunderkrankung als Primer vor, wobei Propofol, Katecholamine und Steroide als Trigger wirken (*Vasil et al.* 2003, *Wolf et al.* 2001). Eine Langzeitsedierung mit Propofol über 48 h sollte daher vermieden werden (*Cremer et al.* 2001).

### **3 Ziele und Fragestellung der Arbeit**

Zielsetzung der vorgestellten Untersuchung ist im Rahmen der Qualitätssicherung die Bewertung eines in unserer Klinik neuen standardisierten Analgosedierungsschemas für die Durchführung von diagnostischen und therapeutischen Thorakoskopien in Lokalanästhesie unter erhaltener Spontanatmung bei pulmonologischen Patienten im Sinne einer Anwendungsbeobachtung.

Die internistische Thorakoskopie wurde bis zum Beginn des Untersuchungszeitpunktes in der Abteilung für Pneumologie der Zentralklinik Bad Berka GmbH ohne anästhesiologische Mitbetreuung in Lokalanästhesie durchgeführt und war möglicherweise für die untersuchten Patienten durch oftmals ungenügende Analgosedierung ein unangenehmes diagnostisches Verfahren.

Insbesondere während der Durchführung von diagnostischen und therapeutischen Thorakoskopien in Spontanatmung ist es erforderlich, dass der Patient möglichst ruhig liegt, um Verletzungen von Lunge, Pleura oder der umliegenden Organe zu verhindern. Die Vermeidung stress- und schmerzbedingter sympathikotoner Reaktionen, insbesondere von Tachykardie und Hypertension durch die Sicherstellung einer adäquaten Sedierung, Analgesie und Anxiolyse erhöhen nicht nur den Patientenkomfort, sondern beeinflussen auch die perioperative Morbidität und Mortalität günstig.

Da der Gasaustausch unter Spontanatmung bei offenem Thorax durch Mediastinalshift und paradoxe Atmung beeinträchtigt ist, galt der Frage, ob

- Oxygenierung,
- Ventilation und CO<sub>2</sub>-Elimination,
- Herz-Kreislauf-Parameter

bei spontan atmenden Patienten unter einer Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol während internistischen Thorakoskopien stabil bleiben und ob

- Schmerzfreiheit,
- Adäquate Sedierung
- und Patientenkomfort

gewährleistet werden, unser besonderes Interesse.

## **4 Methodik**

### **4.1 Patienten**

Im Zeitraum von August 2002 bis März 2009 wurden 32 Patienten im Alter von 22 bis 81 Jahren erfasst, die sich aufgrund rezidivierender Pleuraergüsse einer internistischen Thorakoskopie zur Diagnosesicherung mittels Biopsie bzw. der therapeutischen Pleurodese bei nachgewiesener pleuraler Karzinose unterziehen mussten.

### **4.2 Durchführung**

#### **4.2.1 Prämedikation**

Die Patienten wurden am Vortag des Eingriffes über die Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol durch den Anästhesisten aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Untersuchung. Zur Prämedikation und Anxiolyse erhielten die Patienten am Vorabend sowie 30 bis 60 min vor Operationsbeginn Midazolam per os. Die zu verabreichende Dosis lag im Ermessen des prämedizierenden Arztes in Abhängigkeit von Vorerkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten, als Richtwert im Sinne des Studienprotokolls wurde 0,1 mg/kg KG (7,5 bis 11,25 mg) empfohlen.

Die Medikation mit  $\beta$ -Blockern, Nitraten und Bronchospasmolytika wurde am Operationstag weitergeführt, ACE-Hemmer und Ca-Antagonisten wurden am OP-Morgen pausiert.

#### **4.2.2 Untersuchungsablauf**

Nach der Lagerung der Patienten auf dem OP-Tisch in Rückenlage und Anlage des Monitoring, welches aus der Ableitung des Elektrokardiogramms, der pulsoxymetrischen Bestimmung der Sauerstoffsättigung und aus der nicht invasiven oszillometrischen Blutdruckmessung bestand (diese Parameter wurden mittels eines Siemens-Monitors Typ SC 7000 ermittelt), wurde eine Vene und die Arteria radialis der jeweils abhängigen Seite kanüliert.

Der Patient wurde in Seitenlage gebracht und Sauerstoff mit 6 l/min über eine Gesichtsmaske insuffliert. An die Gesichtsmaske wurde die CO<sub>2</sub>- Probenleitung des Beatmungsgerätes Dräger Sulla 808 V zur Überwachung der Atemtätigkeit und Ermittlung der Atemfrequenz angebracht.

Ein Patient litt unter einer Klaustrophobie, woraufhin 6 l/min Sauerstoff über eine Nasensonde insuffliert und die Atemfrequenz ausgezählt wurde.

Die kontinuierliche Analgosedierung mit Remifentanyl in einer Dosierung von 0,025 bis 0,05 µg/kg KG und Propofol in der Dosierung von 1 bis 2 mg/kg KG wurde 5 min nach Beginn der Sauerstoffgabe gestartet.

Durch den Operateur erfolgte eine orientierende Sonografie der Pleura zur Festlegung des Einstichpunktes, das Abwaschen und sterile Eindecken des Operationsgebietes und die Lokalanästhesie mit 20 bis 30 ml Lidocainhydrochlorid (Xylocitin 2 %). Nach ca. 10 min Analgosedierung begann die Operation. Während der Untersuchung wurden Verwachsungen der Pleura gelöst, Biopsien zur histologischen Diagnose-sicherung entnommen und am Ende bei nachgewiesener Pleurakarzinose unter thorakoskopischer Sicht 5 g Talkumpuder auf die viscerale und parietale Pleura zur chemischen Pleurodese verteilt.

Dem Patienten wurden abhängig von Untersuchungsdauer und Kreislaufstabilität 500 bis 1000 ml kristalloide Lösung mit einem Zusatz von 2 g Metamizol (Berlosin®) zur postoperativen Schmerztherapie während der Thorakoskopie infundiert.

Gemessen wurden Blutdruck, Herzfrequenz, und Sauerstoffsättigung im 5 Minuten-Intervall.

Zu definierten Messzeitpunkten erfolgte die Ermittlung der Daten für paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub> und saO<sub>2</sub> aus arteriellen Blutgasanalysen (BGA), wozu mit einer heparinisierten Kunststoffspritze 2 ml Blut aus dem Katheter in der Arteria radialis entnommen und für eine Temperatur von 37°C an einem Blutgasanalysator ausgewertet wurde (ABLTM 500, Fa Radiometer, Kopenhagen). Gleichzeitig wurde die Atemfrequenz bestimmt und die Sedierungstiefe mit der Observer`s Assessment of Alertness/ Sedation-Skala (OAA/S-Skala) sowie die Schmerzstärke erfasst. Die Patienten wurden angewiesen ihre Schmerzen auf einer numerischen Analogskala von 0 bis 10 zu beziffern, wobei 0 für Schmerzfreiheit stand.

Messzeitpunkte waren:

- vor Beginn der Analgosedierung mit Remifentanyl/Propofol

- nach Pleuraeröffnung
- 10 min nach Pleuraeröffnung
- 20 min nach Pleuraeröffnung
- OP-Ende (Naht)
- 10 min nach OP-Ende

Zur kurzzeitigen Vertiefung der Sedierung, z.B. bei Pleurabiopsien oder dem Einbringen von Talkum konnten bei Bedarf Bolusgaben von 10 bis 20 mg Propofol verwendet werden.

Mit dem Beginn des Wundverschlusses und Annaht der Thoraxdrainage wurde die Analgosedierung gestoppt.

Nach Erwachen der Patienten und Umlagerung vom OP-Tisch wurden diese unter kontinuierlichem Sog an der Thoraxdrainage, mit Sauerstoffgabe und ärztlicher Begleitung auf die pulmonologische Wachstation zur weiteren Betreuung verlegt.

#### **4.2.3 Erhobene Daten**

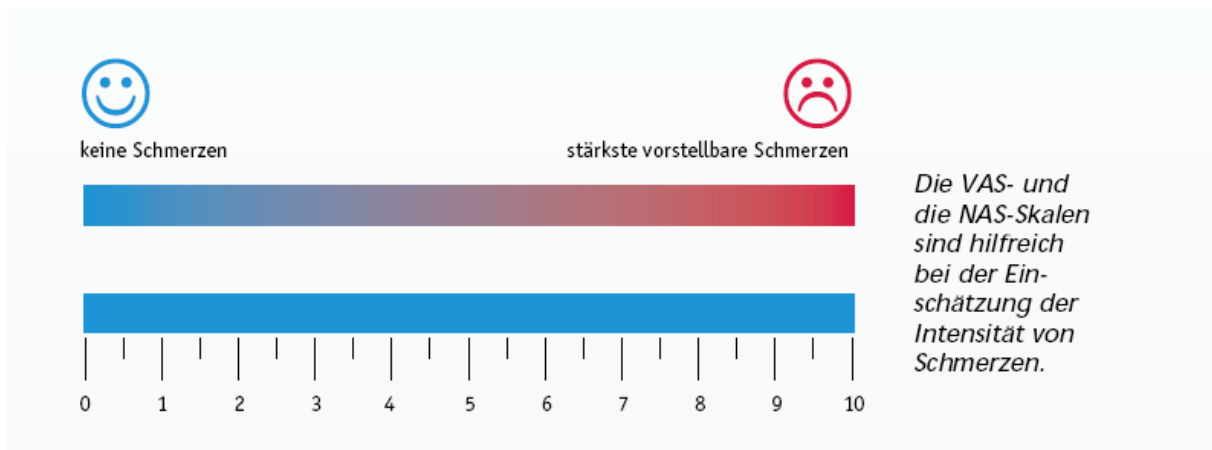
Auf Seite 1 des Protokollbogens (s. Anhang Abb. 18) wurden demografische Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie narkoserelevante Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, paVK, KHK dokumentiert. Des Weiteren wurden Vormedikationen mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern, Nitraten, Diuretika, Ca-Antagonisten und Bronchospasmolytika sowie präoperative Laborwerte (Hb, Hk, LZ, CRP) und die Körpertemperatur der Patienten erfasst. Wenn vorhanden wurden Lungenfunktionsparameter wie Vitalkapazität und forcierte Einsekundenkapazität dokumentiert. Es wurde die zur Thorakoskopie führende Diagnose, die Menge des während des Eingriffes abgelassenen Pleuraergusses und die Anzahl und Lokalisation der durchgeführten Pleurabiopsien dokumentiert und außerdem erfasst, ob die Patienten in Abhängigkeit von einer nachgewiesenen Pleurakarzinose eine Talkum-Pleurodese erhielten oder auf diese verzichtet wurde.

Auf der 2. Seite des Protokollbogens (s. Anhang Abb. 19) wurden zu definierten Messzeitpunkten hämodynamische Parameter wie die Herzfrequenz und der systolische ( $RR_{syst}$ ) und diastolische ( $RR_{diast}$ ) Blutdruck dokumentiert und der für die Gewebepfusion relevante Mitteldruck nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Mitteldruck} = \text{RRdiast} + 1/3 (\text{RRsyst} - \text{RRdiast}).$$

Respiratorische Parameter wie Atemfrequenz, arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck und die Sauerstoffsättigung wurden ebenfalls zu den definierten Messzeitpunkten erfasst.

Während des Eingriffes wurden die Schmerzen der Patienten zu den festgelegten Messzeitpunkten ermittelt. Da der Schmerz für die Patienten eine individuell sehr unterschiedliche Bedeutung hat und sehr subjektiv erlebt wird, wurde um eine gewisse Vergleichbarkeit zu erreichen, zur Beurteilung der Schmerzstärke die numerische Analogskala (s. Abb. 7) eingesetzt. Der Patient gibt seine Schmerzen als numerische Zahlenwerte an, wobei „Null“ für völlige Schmerzfreiheit und „Zehn“ für maximal vorstellbare Schmerzen stehen. Insbesondere eine Verlaufsbeobachtung wird hiermit ermöglicht.



**Abb. 7: NAS-Skala.**

Der erreichte Sedierungsgrad wurde mit der Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skala (s. Tab. 1) ermittelt. Bei der Fünf-Punkt-Skala „Observer's Assessment of Alertness/Sedation Skale“ (OAA/S) wird der Wachheits- bzw. der Sedierungsgrad des Patienten anhand seiner motorischen und verbalen Reaktion, Gesichtszüge und Stellung der Lider beurteilt und der Patient einem Stadium zugeordnet. Den Endwert des Scores erhält man, indem man beim Kombinieren der Parameter auf eine möglichst große Übereinstimmung achtet. Die größte Gewichtung sollten dabei „Reaktion“ und „Gesichtszüge“ haben.

**Tab. 1: Bestimmung der Sedierungstiefe (nach Chernick et al. 1990)**  
**Observers Assessment of Alertness/Sedation Skale (OAA/S)**

<b>Ansprechbarkeit</b>	<b>Sprache</b>	<b>Gesichts- ausdruck</b>	<b>Augen</b>	<b>Punktwert</b>
Prompte Reaktion auf Namensaufruf in normaler Lautstärke	Normal	Normal	Klar, keine Ptosis	5 (wach)
Träge Reaktion auf Namensaufruf in normaler Lautstärke	Leichte Verlangsamung oder Trübung	Leichte Relaxation	„Verhangen“ oder leichte Ptosis (weniger als ½ Auge)	4
Reaktion nur nach lautem und/oder wiederholtem Namensaufruf	Undeutlich oder auffallend langsam	Deutliche Relaxation (schlaffer Unterkiefer)	„Verhangen“ und deutliche Ptosis (1/2 Auge oder mehr)	3
Reaktion nur nach leichtem Anstoßen oder Schütteln	Wenig verständliche Worte	-	-	2
Keine Reaktion auf leichtes Anstoßen oder Schütteln	-	-	-	1 (fest eingeschlafen)

Die Messdaten zu Hämodynamik, Respiration, Sedierung und Schmerz der Patienten wurden zu folgenden Zeitpunkten erfasst:

- vor Beginn der Analgosedierung
- nach Pleuraeröffnung
- 10 min nach Pleuraeröffnung
- 20 min nach Pleuraeröffnung
- OP-Ende
- 10 min nach OP-Ende.

Außerdem wurden die zur Analgosedierung verwendeten Dosierungen von Remifentanyl und Propofol, sowie eventuell zusätzliche Bolusgaben zur kurzzeitigen Vertiefung der Sedierung z.B. zur Pleurabiopsie oder dem Einbringen von Talkum zur Pleurodese dokumentiert.



## **4.3      Datenanalyse und statistische Methodik**

### **4.3.1      Test auf Signifikanz**

Die statistischen Tests wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 17 durchgeführt.

Hauptzielgrößen – hämodynamische (RR, HF) und respiratorische Parameter (AF, saO<sub>2</sub>, paO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>) wurden durch eine Varianzanalyse für Messwiederholungen verglichen, wobei als Signifikanzniveau  $p < 0,05$  festgelegt wurde. Bestand ein signifikanter Unterschied wurde eine post-hoc-Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test angestellt.

### **4.3.2      Median und Range**

Bei einer Anzahl der Datenreihen, wie etwa den hämodynamischen Parametern sowie den präoperativen Daten zur Oxygenierung (BGA, VC, FEV<sub>1</sub>) sind immer positive wie negative Extremwerte zu finden. Da somit nicht von einer Normalverteilung (= eingipflige symmetrische Verteilung) der meisten Daten ausgegangen werden konnte, stets aber eine metrische Skala (= bekannter und immer gleicher Abstand zwischen Skaleneinheiten, z.B. „2, 4, 6, 8, 10“) vorlag, wurden in diesen Fällen Median und Range angegeben.

Der Median halbiert bei aufsteigender Sortierung der Messwerte die Messreihe, d. h. er ist der Wert, bei dem 50 % der Messwerte darunter und 50 % der Messwerte darüber liegen.

Unter Range versteht man die Angabe des jeweils kleinsten und größten Wertes einer Messreihe.

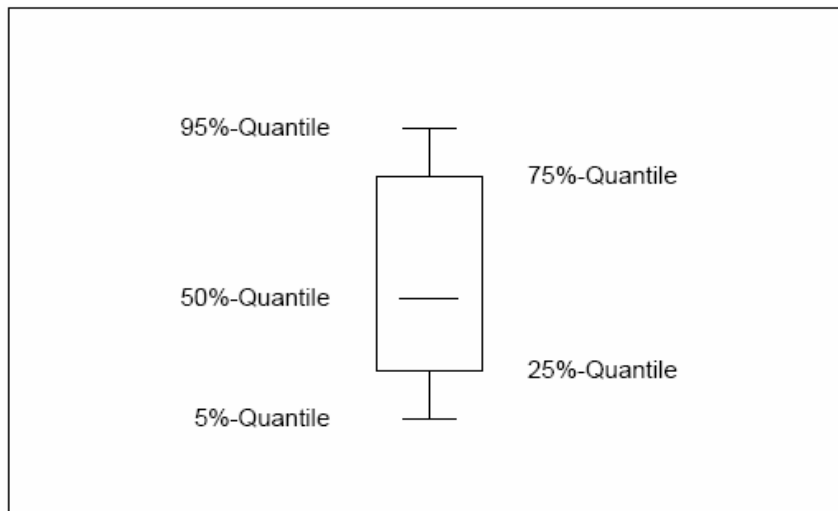
### **4.3.3      Diagramme**

#### **4.3.3.1      Box- and Whisker-Plots**

Für die Darstellung in den Abbildungen wurden Box-Plots gewählt (s. Abb. 8).

Hierbei wird die darzustellende Messreihe durch so genannte Quantilen in Viertel geteilt. Jeweils der Wert, unter dem 25 % (= 25%-Quantil), 50 % (= 50%-Quantil =

Median) und 75 % (= 75%-Quantil) der Messwerte liegen, wird als waagerechte Linie abgebildet und mit den anderen zum Rechteck („Box“) verbunden. Zusätzlich werden die 5%- und 95%-Quantilen in Form von zwei T-Stücken („Whiskers“) abgebildet.



**Abb. 8: Bestandteile des Boxplots.**

#### **4.3.3.2 Andere Diagramme**

Bei der graphischen Darstellung von Häufigkeiten, wie dem Sedierungsgrad (OAA/S) und der Schmerzstärke (NAS) fanden Säulendiagramme Anwendung.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Demographische Patientendaten

Es wurden 12 weibliche und 20 männliche Patienten der Risikogruppen American Society of Anaesthesiology Physical Status (ASA) II und III eingeschlossen. Die etwas ungleiche Geschlechterverteilung zugunsten der männlichen Patienten (% weiblich und % männlich) resultiert aus der zur Thorakoskopie führenden Grunderkrankung der Patienten und entspricht in etwa der dortigen Verteilung. Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich in der Größe und dem korrespondierenden Gewicht, während der resultierende Body-Mass-Index, die ASA-Klassifizierung sowie das Alter bei Frauen und Männern ähnlich waren (s. Tab. 2).

Die Angaben zu Body-Mass-Index berechnen sich nach folgender Formel:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht}[\text{kg}] / \text{Größe}[\text{m}]^2$$

**Tab. 2: Demographische Daten (Angaben als Häufigkeiten oder Median/Range)**

	<b>weiblich (n = 12)</b>	<b>männlich (n = 20)</b>
ASA II	3 (25 %)	7 (35 %)
ASA III	9 (75 %)	13 (65 %)
Alter (Jahre)	66 (52–75)	68 (22–81)
Größe (cm)	163 (149–170)	173 (160–189)
Gewicht (kg)	72 (42–125)	83 (63–120)
BMI	26,9 (15–43)	25,9 (20–37)

### 5.2 Vorerkrankungen und Vormedikation

Von den 32 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten wurden anästhesierelevante Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, peripher arte-

rielle Verschlusskrankheit und Koronare Herzerkrankung erfasst, welche neben der ASA-Klassifikation den Allgemeinzustand der Patienten widerspiegeln und als Prädiktoren für perioperative pulmonale Komplikationen gelten (*Wolters et al.* 1996).

10 Patienten hatten keine dieser Vorerkrankungen, 12 Patienten besaßen eine, 6 Patienten zwei und 4 Patienten drei relevante Begleiterkrankungen.

Tab. 3 zeigt die prozentuale Verteilung der erfassten Begleiterkrankungen.

**Tab. 3: Vorerkrankungen (Angaben als Häufigkeiten)**

Arterielle Hypertonie	22 (71 %)
Diabetes mellitus	6 (19,4 %)
Koronare Herzerkrankung	6 (19,4 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2 (6,5 %)

Mit 71 % war der arterielle Hypertonus die häufigste der erfassten Begleiterkrankungen, was sich auch in der prozentualen Verteilung der verordneten Medikamentenklassen widerspiegelt.

Bei allen Patienten wurde die Vormedikation mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern, Nitraten, Diuretika, Ca-Antagonisten und Bronchospasmolytika erfasst (s. Tab. 4).

**Tab. 4: Vormedikation (Angaben als Häufigkeiten)**

ACE-Hemmer	16 (51,6 %)
Diuretika	12 (38,7 %)
$\beta$ -Blocker	9 (29 %)
Ca-Antagonisten	4 (12,9 %)
Nitrate	3 (9,7 %)
Bronchospasmolytika	10 (32,3 %)

6 Patienten hatten keine Medikation aus den registrierten Substanzklassen und 11 nur eine.

4 Patienten hatten eine „Zweifachmedikation“, 6 eine „Dreifachmedikation“, 3 eine „Vierfachmedikation“ und ein Patient erhielt Medikamente aus 5 verschiedenen Substanzklassen.

### 5.3 Indikation zur Thorakoskopie

Von den untersuchten 32 Patienten hatte 1 Patient einen Hämatothorax unter Falthromtherapie und 31 rezidivierende Pleuraergüsse bei Verdacht oder nachgewiesener maligner Grunderkrankung. In Tab. 5 werden die zur Thorakoskopie führenden Diagnosen dargestellt.

**Tab. 5: Indikationen zur Thorakoskopie (Angaben als Häufigkeiten)**

Hämatothorax	1 (3,1 %)
rezidivierender Pleuraerguss	31 (96,9 %)
gesichertes Bronchial-Ca	7 (21,9 %)
Verdacht auf Bronchial-Ca	7 (21,9 %)
Verdacht auf Pleuramesotheliom	5 (15,6 %)
Ovarial-Ca	1 (3,1 %)
MTS bei Mamma-Ca	1 (3,1 %)
MTS bei Leberzell-Ca	1 (3,1 %)
unklare Genese	9 (28,1 %)

In Tab. 6 sind die Ergebnisse nach histologischer und zytologischer Aufarbeitung der während der Thorakoskopie gewonnenen Pleurabiopsien und -punktate dargestellt. Von 9 Patienten, die wegen Pleuraergusses bei unklarer Genese einer Thorakoskopie unterzogen wurden, konnte bei 6 Patienten durch die thorakoskopische Inspekti-

on und Aufarbeitung der gewonnenen Proben eine Pleurakarzinose ausgeschlossen werden. Von 25 Patienten, bei denen ein maligner Pleuraerguss nachgewiesen wurde, konnte bei 23 Patienten die zur Pleurakarzinose führende Grunderkrankung durch die Thorakoskopie diagnostiziert und eine weiterführende Therapie eingeleitet werden.

**Tab. 6: Diagnosen nach Thorakoskopie (Angaben als Häufigkeiten)**

Hämorrhagischer Erguss	1 (3,1 %)
Pleuraerguss bei chronischer Pleuritis	6 (18,8 %)
maligner Pleuraerguss bei	25 (78,1 %)
Adeno-Ca der Lunge	9
PE-Ca der Lunge	4
nichtkleinzelliges Bronchial-Ca	2
kleinzelliges Bronchial-Ca	1
Pleuramesotheliom	1
Mamma-Ca	3
Leber-Ca	1
Ovarial-Ca	1
Nierenzell-Ca	1
unbekanntes nichtpulmonales Ca	2

Bei ca. 94 % unserer Patienten gelang durch die thorakoskopische Untersuchung eine Diagnosefindung und liegt damit im Rahmen der von Loddenkemper beschriebenen diagnostischen Ausbeute der internistischen Thorakoskopie von 90 bis 95 % (Loddenkemper 1998).

## 5.4 Präoperative Lungenfunktion

### 5.4.1 Präoperative kapilläre BGA

Bei allen Patienten, welche sich einer Thorakoskopie unterziehen mussten, wurde schon präoperativ im Rahmen der pulmonologischen Umfelddiagnostik eine kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt.

In Tab. 7 sind Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) und die Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) als Medianwert aller 32 Patienten dargestellt. Von den in die Untersuchung aufgenommenen 32 Patienten hatten 11 Patienten präoperativ eine Normoxämie und 21 Patienten eine respiratorische Partialinsuffizienz.

**Tab. 7: Präoperative kapilläre BGA**

	$pO_2$	$pCO_2$	$SO_2$
Median	68	35	94
Range	50–84	29–41	83–96

### 5.4.2 Präoperative Spirometrie

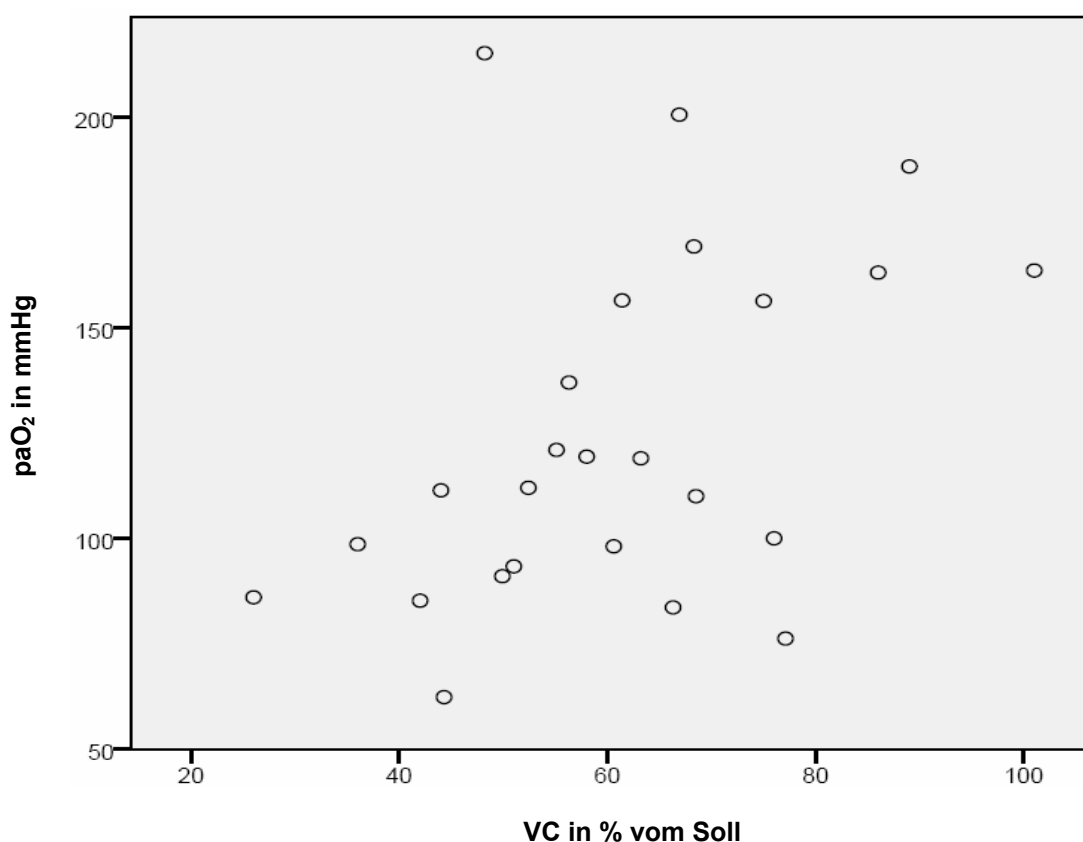
Von den 32 Patienten, die sich einer Thorakoskopie unterziehen mussten, lag präoperativ bei 29 eine Spirometrie vor.

**Tab. 8: Präoperative VC und FEV<sub>1</sub>**

	Vitalkapazität		forcierte Einsekundenkapazität	
	VC in l	VC in % vom Soll	FEV <sub>1</sub> in l	FEV <sub>1</sub> in % vom Soll
Mittelwert	2,2	59,7	1,9	64
Median	2,3	57,2	1,8	59,7
Range	0,9–4,25	26–101	1,0–4,27	40–113

Die in die Untersuchung aufgenommenen Patienten wiesen sowohl eine Verminderung der Vitalkapazität als auch der forcierten Einsekundenkapazität, aufgrund ihrer teilweise massiven Pleuraergüsse, welche die am Gasaustausch beteiligte Lungenfläche, das Atemzugvolumen und damit die präoperative Lungenfunktion stark einschränkten, auf (s. Tab. 8).

In Abb. 9 ist das Verhältnis von Vitalkapazität und arteriellem Sauerstoffpartialdruck bei Applikation von 6 l/min Sauerstoff vor Beginn der Analgosedierung der Patienten dargestellt. Patienten mit einer verminderten Vitalkapazität wiesen niedrigere arterielle Sauerstoffpartialdrücke vor Beginn der thorakoskopischen Untersuchung auf.



**Abb. 9: Verhältnis  $paO_2$  und Vitalkapazität bei Applikation von 6 l/min Sauerstoff.**

## 5.5 Pleuraerguss, Pleurabiopsie, Pleurodese

Rezidivierende maligne Pleuraergüsse führen durch zunehmende Atemnot, Husten und atemabhängige Schmerzen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität des Patienten. Das palliative Therapieziel der Patienten mit deutlich reduzierter



Lebenserwartung besteht in einer frühest möglichen, schnellen, effektiven und schmerzarmen Beseitigung der Pleuraergüsse (*Viallat et al.* 1998).

**Tab. 9: Erguss (Median und Range), Pleurabiopsie, Pleurodese (Häufigkeit)**

Erguss in l	2,1 (0,1–5 l)
Anzahl der Patienten mit Biopsien	27
davon: Pleura parietalis	27
Pleura visceralis	1
Zwerchfell	1
Anzahl der Pat. mit Talkum-Pleurodese	25

Es wurde während der Untersuchung die Pleurahöhle komplett drainiert, gekammerte Ergussanteile zur vollständigen Lungenexpansion ausgeräumt und bei 27 Patienten eine oder mehrere Biopsien von Pleura parietalis, bei 2 Patienten auch von Pleura visceralis bzw. Zwerchfell zur histologischen Untersuchung entnommen (s. Tab. 9).

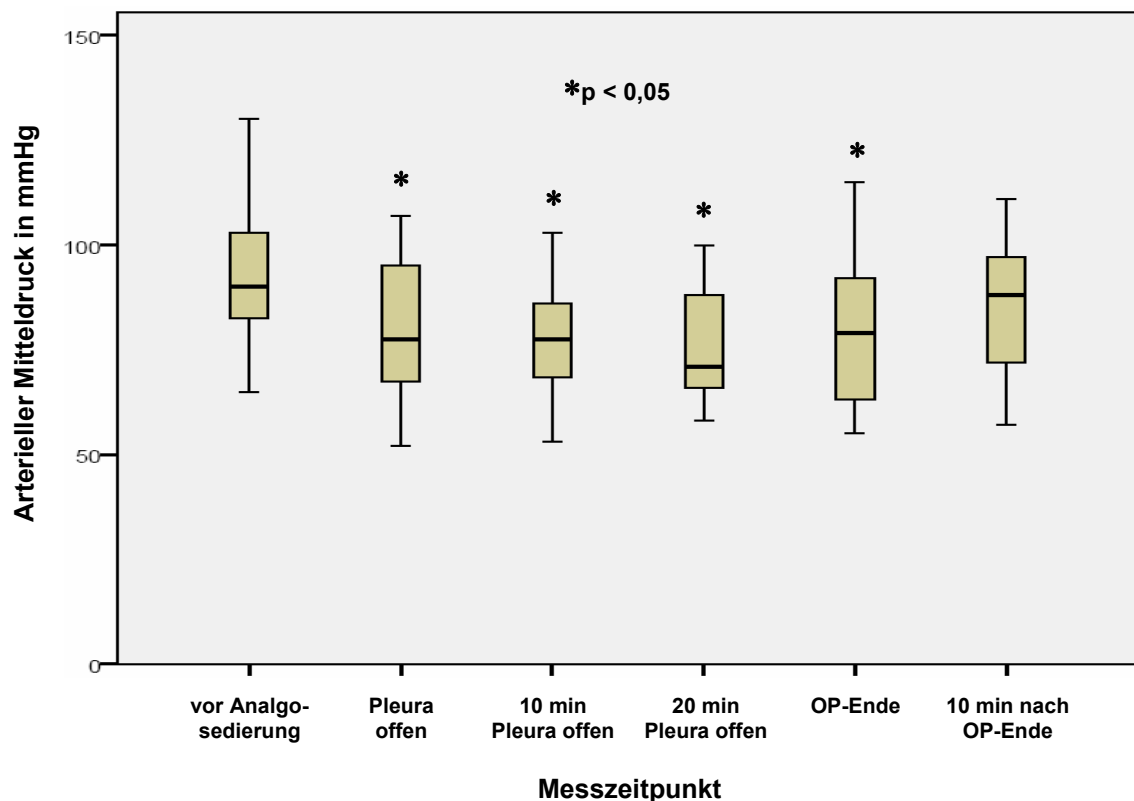
Bei 25 Patienten mit nachgewiesener Pleurakarzinose wurde 5 g Talkumpuder unter Sicht verteilt, um Rezidivergüsse zu vermeiden. Bei allen 32 Patienten konnte eine videoassistierte Thorakoskopie ohne intraoperative Probleme durchgeführt werden.

## **5.6 Hämodynamik**

### **5.6.1 Nicht invasiver oszillometrischer Blutdruck**

Während der thorakoskopischen Untersuchung wurde zu den genannten Messzeitpunkten der oszillometrische Blutdruck erfasst und der daraus resultierende arterielle Mitteldruck (MAP) bestimmt.

Aus Abb. 10 ist zu entnehmen, dass sich der arterielle Mitteldruck während der Thorakoskopie von Beginn der Medikamentengabe bis zum OP-Ende signifikant ändert.



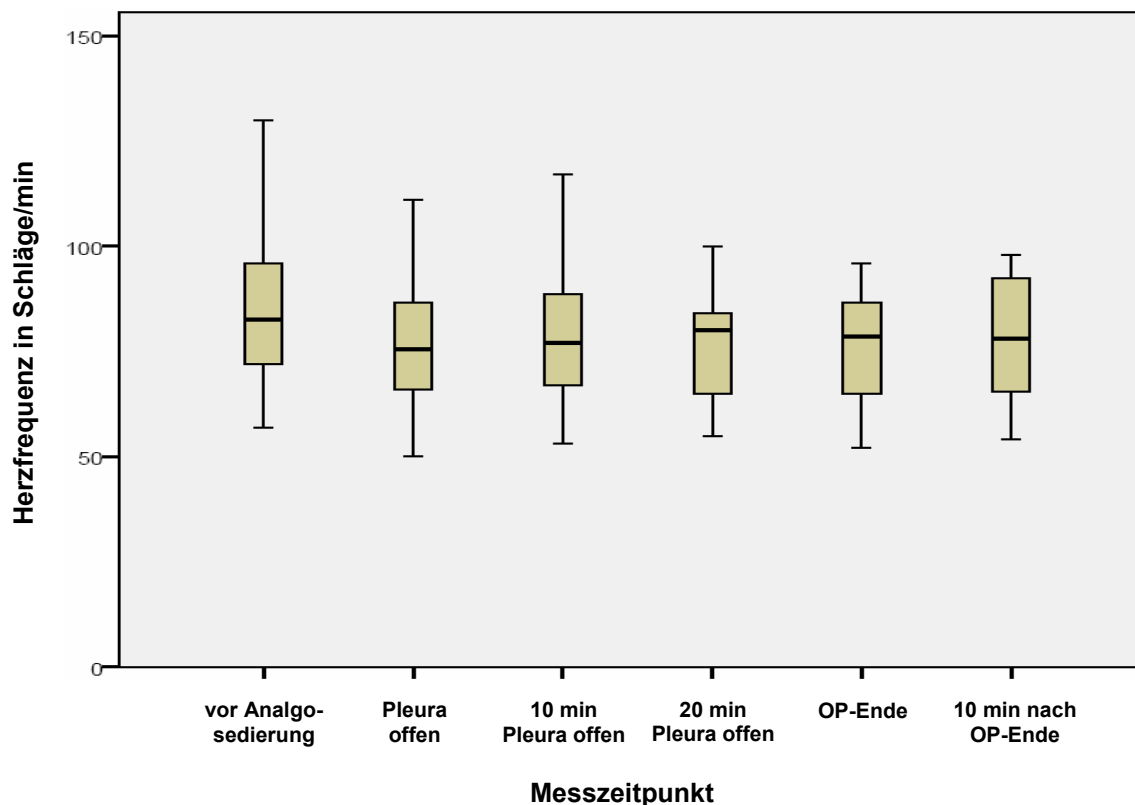
**Abb. 10: Verlauf des art. Mitteldruckes zu den festgelegten Messzeitpunkten.**

**\*p < 0,05 gegenüber dem Ausgangswert vor Analgosedierung.**

Unter dem Einfluss der Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol kam es bei unseren untersuchten Patienten zu einer dosisabhängigen Senkung des mittleren arteriellen Druckes, welche 20 min nach Pleuraeröffnung zum Zeitpunkt der maximalen Sedierung ca. 17 % betrug. Mit Beendigung der Analgosedierung steigt der arterielle Mitteldruck wieder an, erreicht aber das Ausgangsniveau nicht mehr.

### 5.6.2 Herzfrequenz

Zu den genannten Messzeitpunkten wurde die Herzfrequenz der untersuchten Patienten erfasst. Von im Median 83 Schlägen pro Minute vor Medikamentengabe sank sie bei der Eröffnung der Pleura auf 76 Schläge und blieb dann bis zum OP-Ende weitestgehend konstant. Die Veränderungen der Herzfrequenz während der Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol erwiesen sich als nicht signifikant.



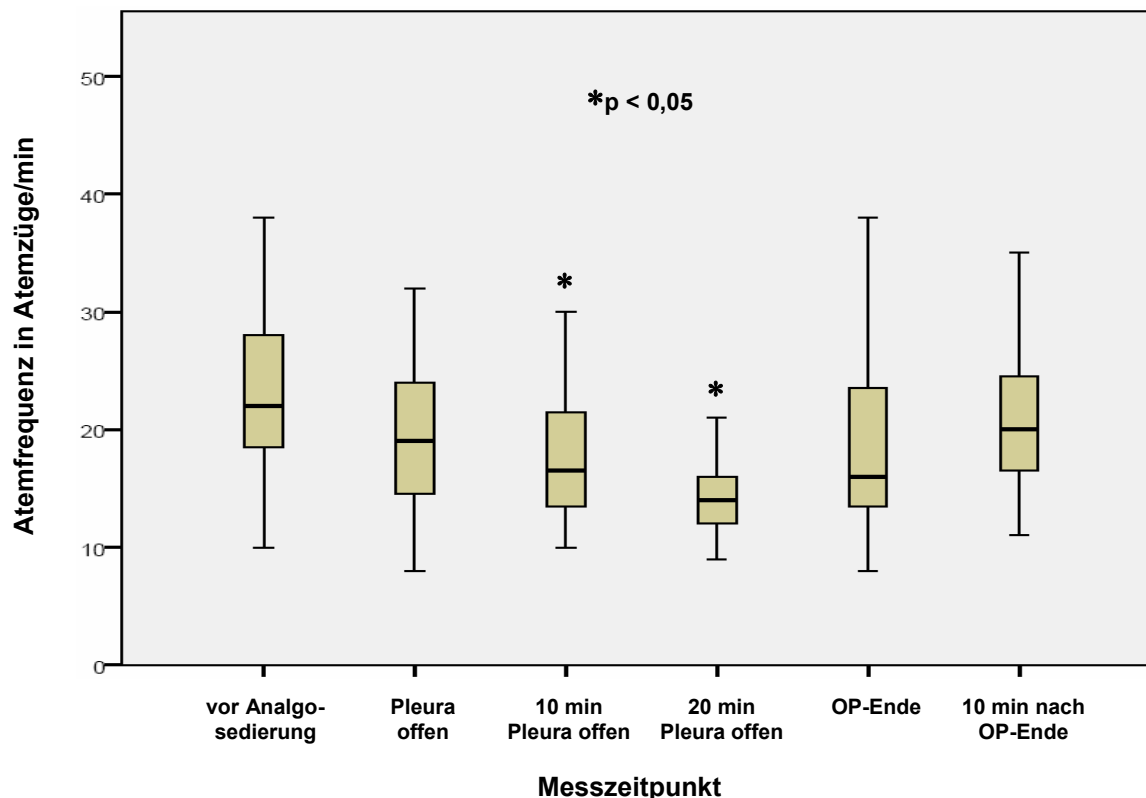
**Abb. 11: Verlauf der Herzfrequenz zu den festgelegten Messzeitpunkten.**

Abb. 11 weist nach Beginn der Analgosedierung einen leichten Abfall der Herzfrequenz auf, welcher bis zum Ende der Untersuchung stabil bleibt.

## 5.7 Respiration

### 5.7.1 Atemfrequenz

Aus Abb. 12 ist zu entnehmen, dass mit fortschreitender Untersuchungsdauer die Atemfrequenz der Patienten durch die Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol 10 bzw. 20 min nach Pleuraeröffnung signifikant abnimmt und nach abgeschlossener Untersuchung wieder ansteigt, ohne jedoch das Ausgangsniveau zu erreichen. 2 Patienten hatten während der Untersuchung eine durch die Sedierung ausgelöste Verminderung des Atemantriebes, da bei ihnen Atemfrequenzen von unter 10 Atemzüge/min ermittelt wurden. Abgesehen von diesen beiden Fällen bewegten sich die Atemfrequenzen im normopnoeischen Bereich.



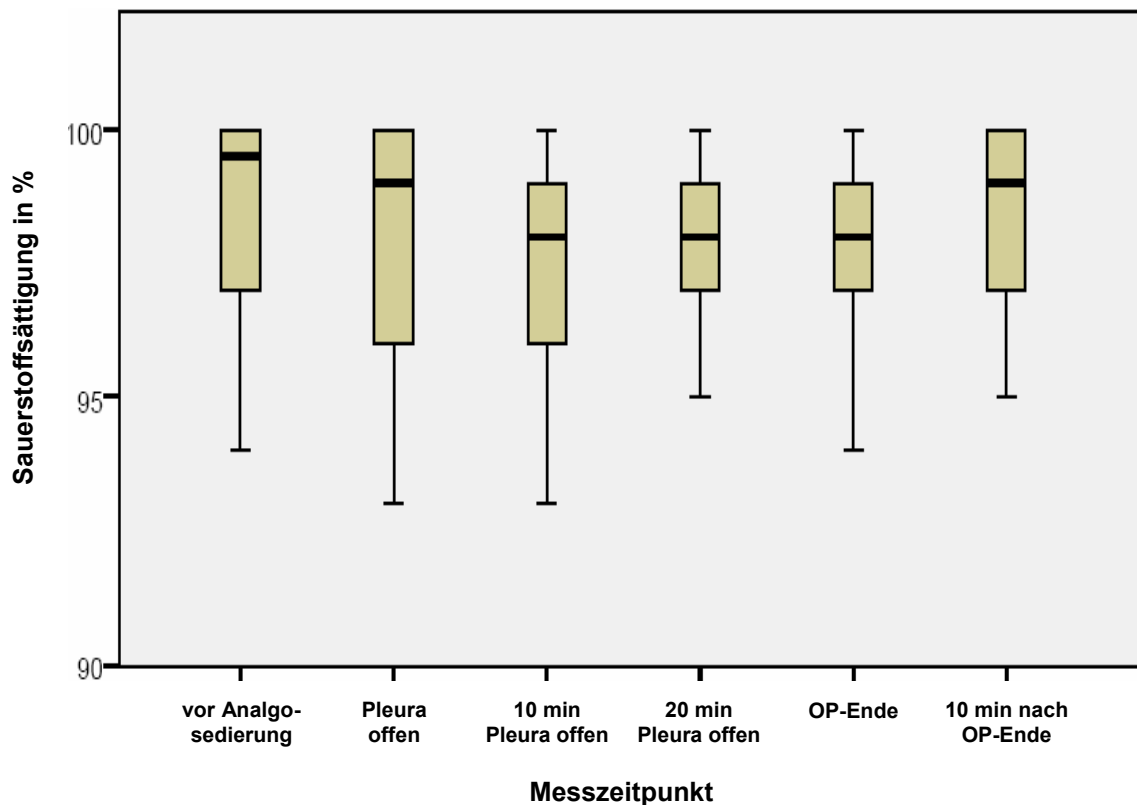
**Abb. 12: Verlauf der Atemfrequenz zu den festgelegten Messzeitpunkten.**

**\* p < 0,05 gegenüber dem Ausgangswert vor Analgosedierung.**

### 5.7.2 Sauerstoffsättigung

Das Verhalten der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung ( $SO_2$ ) als Grad der Oxygenierung wurde während der internistischen Thorakoskopie zu den verschiedenen Messzeitpunkten untersucht. Nach dem Eröffnen der Pleura kommt es durch Kollaps der untersuchten Lunge zu einem minimalen, nicht signifikanten Sättigungsabfall, der während der OP-Phase stabil bleibt. Zum Zeitpunkt der Verlegung der Patienten auf die pulmonologische Wachstation (10 min nach OP-Ende) wurden Sättigungswerte erreicht, die denen zu Beginn der Analgosedierung in etwa entsprechen.

In Abb.13 ist der Verlauf der Sauerstoffsättigung zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten graphisch dargestellt.



**Abb.13: Verlauf der Sauerstoffsättigung zu den festgelegten Messzeitpunkten.**

Aus Abb.13 lässt sich entnehmen, dass die Sauerstoffsättigung bei keinem der untersuchten Patienten unter 93 % abfällt, somit zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine hypoventilationsbedingte Hypoxämie eintritt.

### 5.7.3 Blutgasanalyse

#### 5.7.3.1 Arterielle Blutgasanalyse

Während der internistischen Thorakoskopie wurde zu den festgelegten Untersuchungszeitpunkten 2 ml arterielles Blut abgenommen und der arterielle Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck sowie die arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt.

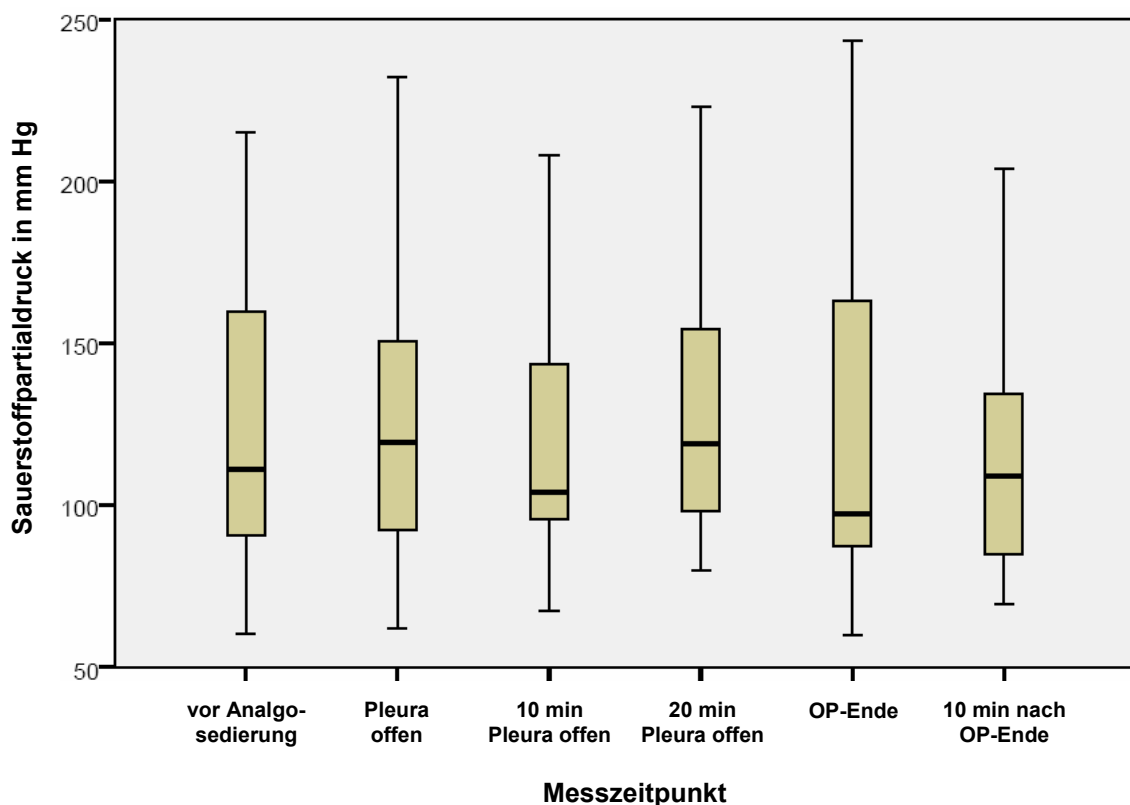
#### Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Vor Beginn der Analgosedierung, nachdem der Patient in Seitenlage über 5 Minuten 6 l/min Sauerstoff erhalten hatte, betrug der arterielle Sauerstoffpartialdruck ( $\text{paO}_2$ ) im Median 111 (60 bis 215) mm Hg und stieg bis zur Eröffnung der Pleura auf im

Median 120 (62 bis 231) mm Hg. 10 Minuten nach Pleuraeröffnung lag der  $\text{paO}_2$  im Median bei 104 (67 bis 220) und nach 20 Minuten bei 119 (80 bis 223) mm Hg. Zum OP-Ende wurden  $\text{paO}_2$ -Werte von 97 (60 bis 244) ermittelt, und zum Verlegungszeitpunkt betrug der arterielle  $\text{paO}_2$  109 (70 bis 204) mm Hg (s. Abb. 14).

Die Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes waren im Verlauf der Thorakoskopie nicht signifikant.

In Abb. 14 sind die Veränderungen im Median des Sauerstoffpartialdruckes während der thorakoskopischen Untersuchung graphisch dargestellt und es ist zu entnehmen, dass der  $\text{paO}_2$  der Patienten unter einer Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol während der internistischen Thorakoskopie weitestgehend stabil bleibt.

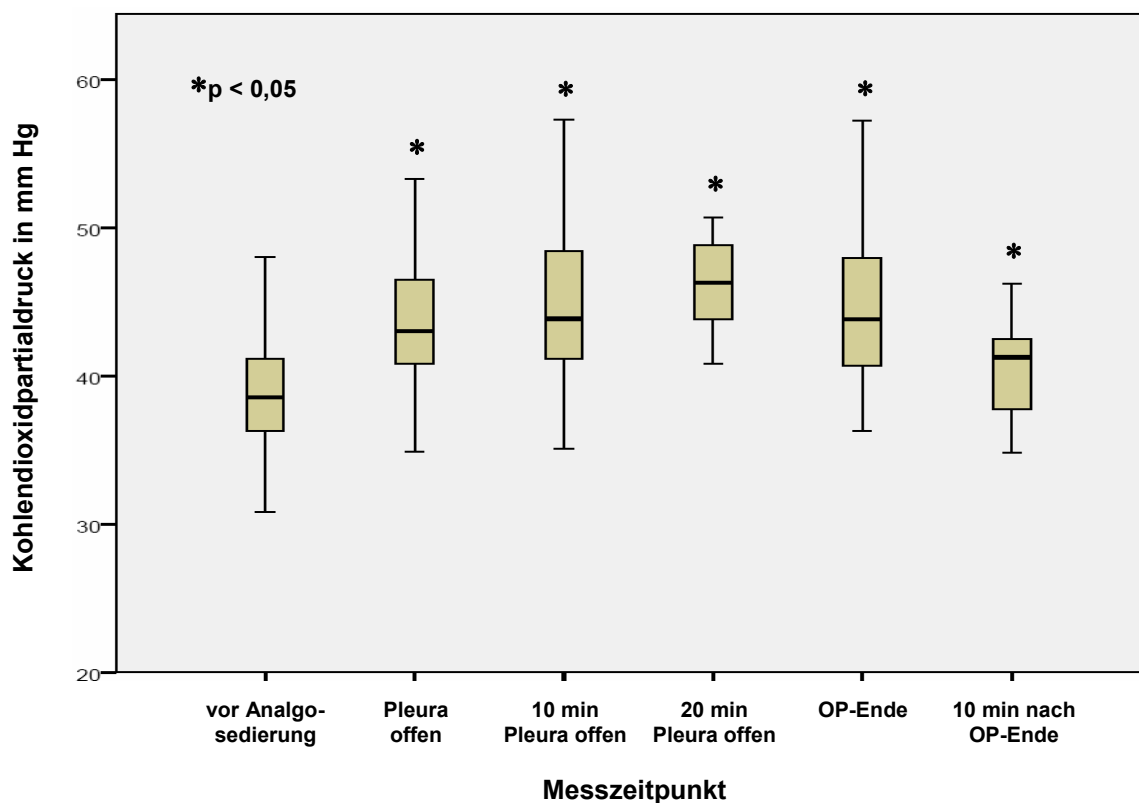


**Abb. 14: Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes zu den festgelegten Messzeitpunkten.**

## Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Der Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{paCO}_2$ ) wird in erster Linie von der körpereigenen  $\text{CO}_2$ -Produktion sowie der alveolären Ventilation bestimmt. Er spiegelt die Atemtätigkeit des Patienten wider und eignet sich somit zum Feststellen einer Hypoventilation. Aus Abb. 15 ist zu entnehmen, dass der  $\text{paCO}_2$  im Verlauf der Analgosedierung signifikant ansteigt und nach OP-Ende wieder abfällt, ohne jedoch die Ausgangswerte zu erreichen.

In Abb. 15 ist der Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes während der Untersuchung graphisch dargestellt.



**Abb. 15:** Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes zu den festgelegten Messzeitpunkten. \*  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert vor Analgosedierung.

## Arterielle Sauerstoffsättigung

Analog zum Anstieg des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes findet im Verlauf der Thorakoskopie ein minimaler Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung statt (s. Tab. 10), der sich als nicht signifikant erwies, wobei zum Zeitpunkt der Verlegung der Patienten nach abgeschlossener Untersuchung nahezu der Ausgangswert erreicht wird.

**Tab. 10: Arterielle Sauerstoffsättigung zu den festgelegten Messzeitpunkten: Angaben als Median (Range)**

vor Medikamentengabe	98,8 (90,1–100)
Pleura offen	99,0 (89,0–100)
10 min Pleura offen	97,9 (92,3–100)
20 min Pleura offen	98,8 (95,5–99,6)
OP-Ende	98,2 (89,2–100)
10 min nach OP-Ende	98,6 (93,1–100)

## 5.8 Sedierung

Mit Hilfe der OAA/S-Skala (s. Tab. 1) wurde der Sedierungsgrad bestimmt, wobei der Wert 5 für einen wachen Patienten und der Wert 1 für einen fest eingeschlafenen Patienten steht.

Aus Tab. 11 ist zu entnehmen, dass die Patienten vor Beginn der Analgosedierung alle wach waren (OAA/S 5) und während der Thorakoskopie im Median einen mittleren Sedierungsgrad (OAA/S 3) aufwiesen. Zum OP-Ende hatten die Patienten im Median nur noch einen leichten Sedierungsgrad (OAA/S 4) und waren 10 min nach OP-Ende wach (OAA/S 5).



**Tab. 11: OAA/S zu den festgelegten Messzeitpunkten: Angaben als Median (Range)**

vor Medikamentengabe	5 (5)
Pleura offen	3 (2–4)
10 min Pleura offen	3 (2–4)
20 min Pleura offen	3 (1–3)
OP-Ende	4 (2–4)
10 min nach OP-Ende	5 (4–5)

Tab. 12 zeigt die prozentuale Verteilung der Sedierungstiefe der Patienten zu den definierten Messzeitpunkten.

Vor Beginn der Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol hatten alle Patienten einen Sedierungsgrad von 5, was einem wachen Patienten entspricht. Zum Zeitpunkt der Pleuraeröffnung konnte bei 14 Patienten (44 %) ein leichter (OAA/S 4) und bei 12 (38 %) ein mittlerer Sedierungsgrad (OAA/S 3) beobachtet werden. Nur 6 Patienten (19 %) hatten zu diesem Zeitpunkt schon einen Sedierungsgrad von OAA/S 2 erreicht. Aus Tab. 12 kann man entnehmen, dass mit zunehmender Dauer der Analgosedierung (10 min nach Pleuraeröffnung) der Anteil der Patienten, welche ein mittleres Stadium der Sedation erreichen, zunimmt. Der prozentuale Anteil der Patienten, welche einen Sedierungsgrad von 2 oder 3 zum Messzeitpunkt (10 min Pleura offen) hatten, ändert sich auch mit fortschreitender Untersuchungsdauer (20 min Pleura offen) nicht. Bei einem Patienten musste die Analgosedierung 20 min nach Pleuraeröffnung unterbrochen werden, da er einen Sedierungsgrad von OAA/S 1 erreicht hatte. Zum OP-Ende hatten noch 44 % eine mittlere (OAA/S 3) und 47 % der Patienten eine leichte Sedierung (OAA/S 4). Zum Verlegungszeitpunkt, 10 min nach OP-Ende, wiesen 94 % der Patienten einen Sedierungsgrad OAA/S 5 auf.

**Tab. 12: Sedierungsgrad der Patienten: Angaben als Häufigkeiten**

	<b>Zeit</b>					
<b>OAA/S</b>	<b>vor Analgo- sedie- rung</b>	<b>Pleura offen</b>	<b>10 min Pleura offen</b>	<b>20 min Pleura offen</b>	<b>OP-Ende</b>	<b>10 min nach OP-Ende</b>
<b>1</b>	0	0	0	1 (11 %)	0	0
<b>2</b>	0	6 (19 %)	8 (25 %)	2 (22 %)	1 (3 %)	0
<b>3</b>	0	12 (38 %)	21 (66 %)	6 (67 %)	14 (44 %)	0
<b>4</b>	0	14 (44 %)	3 (9 %)	0	15 (47 %)	2 (6 %)
<b>5</b>	32 (100 %)	0	0	0	2 (6 %)	30 (94 %)
<b>Gesamt</b>	32 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)	9 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)

In Abb. 16 ist der Sedierungsgrad der untersuchten Patienten graphisch dargestellt. Nur bei 9 Patienten war die Pleura länger als 20 min während der Thorakoskopie eröffnet, so dass Werte zu diesem Messzeitpunkt erhoben werden konnten.

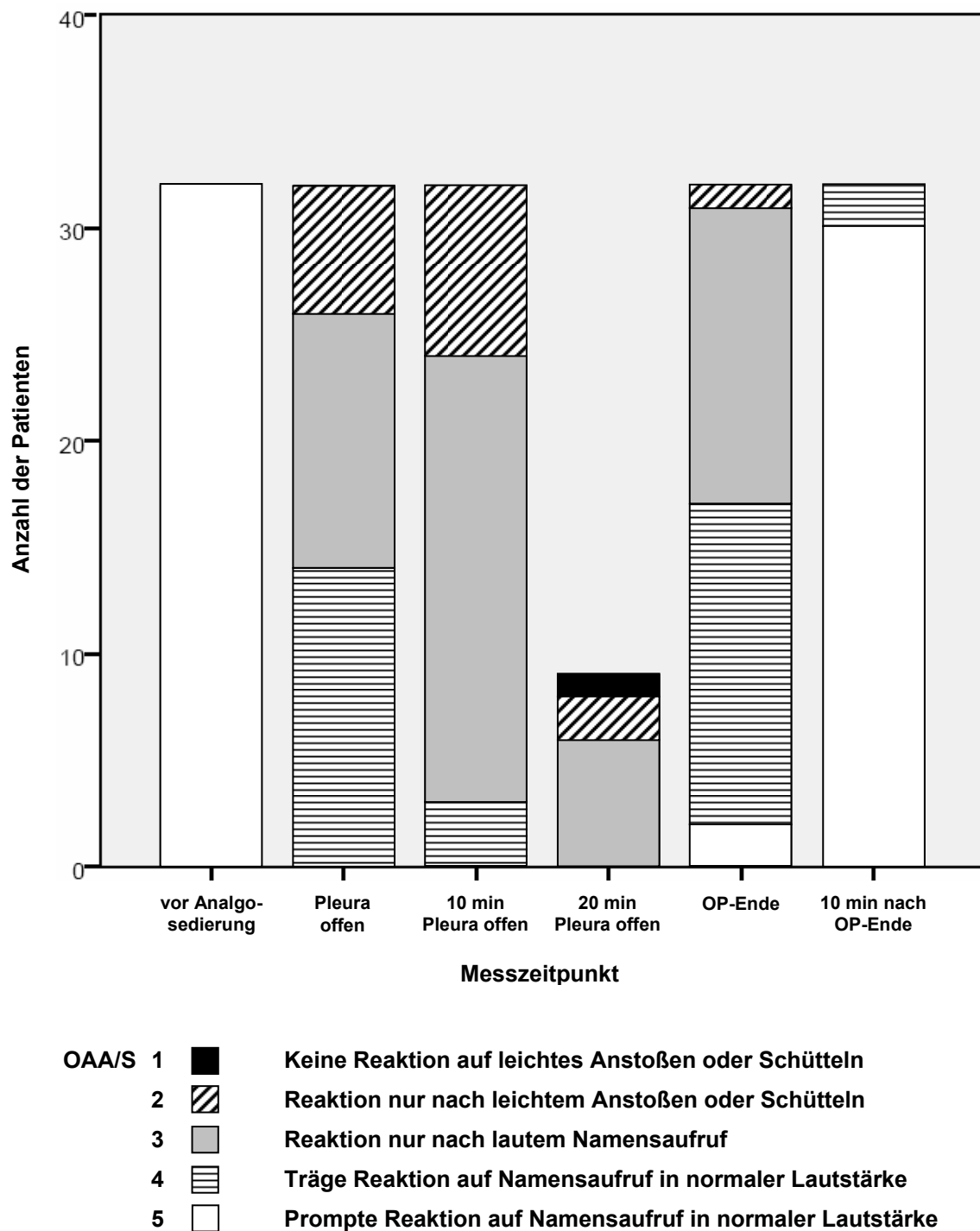


Abb. 16: OAA/S zu den festgelegten Messzeitpunkten: Angaben als Häufigkeiten.

## 5.9 Intraoperative Schmerzangaben

Während der Thorakoskopie in Spontanatmung unter einer Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol wurde die subjektiv erlebte Schmerzstärke der Patienten zu 6 definierten Messzeitpunkten mittels Numerischer Analogskala (NAS) erfasst.

Vor Beginn der Analgosedierung gaben 79 % der Patienten keine oder nur sehr leichte Schmerzen (NAS 0 oder 1), 18 % leichte Schmerzen (NAS 2 oder 3) an und 1 Patient hatte eine mittlere Schmerzintensität (NAS 4). Zum Zeitpunkt der Pleuraeröffnung stieg der Anteil der Patienten mit leichten Schmerzen (NAS 2 oder 3) auf 50 % und der Anteil der Patienten mit NAS 0 oder 1 sank auf 47 %. 10 Minuten nach Pleuraeröffnung stieg der Anteil der Patienten mit keinen oder sehr leichten Schmerzen (NAS 0 oder 1) wieder auf 81 % und der Anteil der Patienten mit leichten Schmerzen (NAS 2 oder 3) fiel auf 15 %. Nur 1 Patient, der zu Beginn der Behandlung die Schmerzstärke 4 angegeben hatte, blieb bis 10 min nach Öffnen der Pleura auf diesem Niveau, danach verbesserte sich sein Schmerzempfinden auf NAS 3. Bis zum Verlegungszeitpunkt (10 min nach OP-Ende) war die prozentuale Verteilung der Patienten mit keinen oder sehr leichten Schmerzen (NAS 0 oder 1) und leichten Schmerzen (NAS 2 oder 3) wieder ähnlich den Ausgangswerten. Kein Patient hatte ab Messzeitpunkt 20 min nach Pleuraeröffnung Schmerzen > NAS 3 angegeben (s. Tab. 13).

**Tab. 13: Schmerzstärke der Patienten: Angaben als Häufigkeiten**

NAS	Zeit					
	vor Analgo- sedie- rung	Pleura offen	10 min Pleura offen	20 min Pleura offen	OP-Ende	10 min nach OP-Ende
<b>0</b>	19 (59 %)	10 (31 %)	16 (50 %)	6 (67 %)	17 (53 %)	10 (31 %)
<b>1</b>	6 (20 %)	5 (16 %)	10 (31 %)	1 (11 %)	6 (19 %)	15 (47 %)
<b>2</b>	4 (12 %)	11 (34 %)	4 (12 %)	0	6 (19 %)	4 (13 %)
<b>3</b>	2 (6 %)	5 (16 %)	1 (3 %)	2 (22 %)	3 (9 %)	3 (9 %)
<b>4</b>	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	0	0	0
<b>Gesamt</b>	32 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)	9 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)

In Abb. 17 sind die intraoperativen Schmerzangaben der Patienten während der thorakoskopischen Untersuchung unter der Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol graphisch dargestellt.

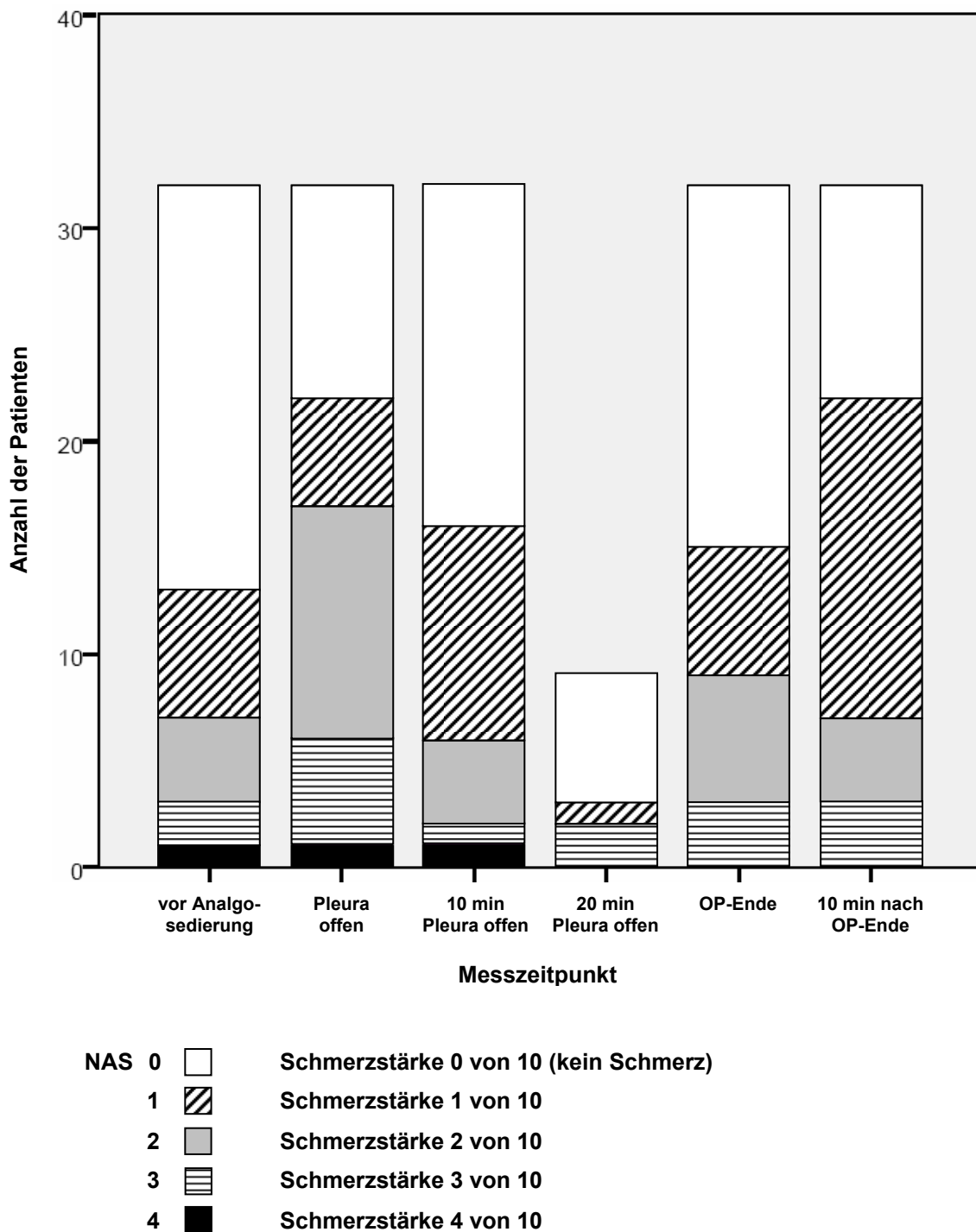


Abb. 17: NAS zu den festgelegten Messzeitpunkten: Angaben als Häufigkeiten.

## 6 Diskussion

Hauptziel der vorgestellten Arbeit war die Untersuchung des Einflusses einer MAC-Sedierung mit Remifentanyl und Propofol auf die Hämodynamik, die Oxygenierung und die Qualität der Sedierung während der Durchführung von diagnostischen und therapeutischen Thorakoskopien in Lokalanästhesie unter erhaltener Spontanatmung bei pulmonologischen Patienten. Dazu sollte das verwendete Analgosedierungsregime mit 0,025 bis 0,05 µg/kg/min Remifentanyl und 1 bis 2 mg/kg Propofol auf Anwendungssicherheit hinsichtlich seiner Wirkung auf Kreislauf und Atmung, Analgesiequalität sowie den Grad der Sedierung überprüft werden.

Wir fanden, dass eine Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol in der gewählten Dosierung bei spontan atmenden Patienten während internistischer Thorakoskopien eine sichere Methode darstellt und bei weitestgehender Schmerzfreiheit zu einem mittleren Sedierungsgrad führt. Mit dieser Methode bleiben die Oxygenierung, die Ventilation und die Hämodynamik stabil und der Patientenkomfort kann als sehr hoch eingestuft werden.

### 6.1 Hämodynamische Effekte der Sedierung

Die Stabilität von Herzfrequenz und Blutdruck wird unmittelbar vor, während und nach einem schmerzhaften Eingriff entscheidend durch endogene Faktoren (Stress, Schmerzen, Angst) und exogene Faktoren (Medikamentenwirkungen, Operationstrauma) beeinflusst (*Adams et al.* 1994). Nicht nur bei kritisch kranken, kreislaufunlabilen Patienten ist der Erhalt der kardiozirkulatorischen Stabilität – als Grundlage einer ausreichenden Organperfusion – eine zentrale Aufgabe im Sinne der Vermeidung von Komplikationen, sondern dies gilt auch beim gesunden Patienten.

Unter dem Einfluss der Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol kam es bei unseren untersuchten Patienten zu einer signifikanten Senkung des mittleren arteriellen Druckes um bis zu 17 % zum Zeitpunkt der maximalen Sedierung. Nach Beendigung der Analgosedierung stieg der arterielle Mitteldruck wieder an, ohne aber das Ausgangsniveau, vermutlich durch den Wegfall der endogenen Faktoren (Stress, Angst, Schmerz) zu erreichen.

Remifentanyl führt intraoperativ zu einer durch vagale Stimulation bedingten Senkung von Blutdruck und Herzfrequenz um etwa 20 % (*Bürkle et al.* 1996, *Egan* 1995).

Ebenso ist für Propofol die dosisabhängige Senkung des Blutdruckes, primär durch Verminderung des peripheren Widerstandes, aber auch eine Beeinflussung des Sympathikotonus infolge der Sedierung sowie eine Senkung der Vorlast mit konsekutiver Senkung des HZV beschrieben worden (*Foex et al.* 1991). Remifentanyl kann zwar zu einem signifikanten Blutdruckabfall sowie zu einer Bradykardie führen, bei Dosierungen  $< 1 \mu\text{g/kg/min}$  sowie Verzicht auf Bolusinjektionen sollen solche Effekte aber für gewöhnlich ausbleiben (*Hänel et al.* 1997, *Schüttler et al.* 1996). Propofol kann sowohl zu bradykarden als auch zu tachykarden Zuständen führen, wie die Analyse der Daten einer Phase IV-Studie an 25.985 erwachsenen Patienten zeigte (*McLesky* 1993).

Insgesamt stellten die Veränderungen des Blutdruckes im Verlauf der Thorakoskopie zu keiner Zeit eine bedrohliche Situation für den Patienten dar oder mussten mit vasoaktiven Medikamenten behandelt werden.

Die mittlere Herzfrequenz in unserer Studie fiel zu Beginn der Sedierung um maximal 8 Schläge pro Minute (ca. 8 % des Ausgangswertes) ab und blieb dann während der gesamten Untersuchung weitestgehend stabil. Auch in anderen Arbeiten wurde ein Abfall der mittleren Herzfrequenz unter einer Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol um 8 bis 13 % des Ausgangswertes beobachtet (*Kessler et al.* 1996, *Diller* 2004). Für Remifentanyl plus einer zusätzlichen Sedierung mit Midazolam wurden ähnliche Ergebnisse herausgearbeitet (*Greilich et al.* 2001). Remifentanyl besitzt, wie viele Opiate, eine negativ chronotrope Wirkung, die jedoch nicht unmittelbar von der Dosierung anhängig ist. Soebel und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss einer variierenden Bolusmenge Remifentanyl von 2 bis 30  $\mu\text{g/kg}$  bei Patienten in Vollnarkose und konnten bei allen Dosierungen unabhängig von der verwendeten Bolusmenge einen Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck von bis zu 20 % feststellen (*Sebel et al.* 1995). Auch in einer Studie von Hogue und Kollegen konnte kein Unterschied in der Inzidenz von Bradykardien bei einer Dosierung von 0,5  $\mu\text{g/kg/min}$  gegenüber 1,0  $\mu\text{g/kg/min}$  beobachtet werden.

Vom Aspekt der Hämodynamik kann aufgrund der vorliegenden Daten das von uns benutzte Analgosedierungsregime als sicher bezeichnet werden.

## 6.2 Respiratorische Effekte der Sedierung

Opioide und Propofol führen zu einer Dämpfung der zentralen Atemregulation, die im Einzelfall zu einer bedrohlichen Situation für den Patienten führen kann. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Stimulierung der  $\mu$ -Rezeptoren hauptsächlich zur Absenkung der Atemfrequenz führt, eine Stimulierung der Kappa-Rezeptoren dagegen sowohl die Atemfrequenz als auch die Atemzugtiefe beeinträchtigt (*Takita et al.* 1997). Remifentanil und Propofol verstärken sich auch in ihrer Wirkung auf das Atemzentrum und dessen Empfindlichkeit bei pathologischen Veränderungen des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes, wobei es durch Dämpfung der zentralen Chemorezeptoren zu einer verminderten Atemantwort bei Hypoxie und Hyperkapnie kommt (*Sarton et al.* 2002). Die direkte Wirkung auf das Atemzentrum im Hirnstamm führt dosisabhängig zur Atemdepression (*Lemmens* 1995), wobei der  $\text{paCO}_2$  steigt und der  $\text{paO}_2$  absinkt mit der Folge einer verminderten Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes (*Smith* 1995).

Smith und Mitarbeiter wiesen in ihrer Studie über die Verwendung von Remifentanil und Propofol zur Sedierung während Eingriffen an wachen Patienten auf Atemfrequenzabfälle von unter 8/Minute bei 42 % der Patienten hin (*Smith et al.* 1997). Hingegen blieb die Atemfrequenz bei Analgosedierung unter alleiniger Remifentanilinfusion ( $\sim 0,13 \mu\text{g/kg/min}$ ) bei spontan atmenden Patienten während Eingriffen in der interventionellen Radiologie stabil (*Moser et al.* 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Wilhelm und Mitarbeiter, die keine Veränderung in der Atemfunktion oder -frequenz bei spontan atmenden Patienten fanden, die sich unter einer initialen Remifentanildosierung von  $0,25 \mu\text{g/kg/min}$  einer transvaginalen Ovarialpunktion unterzogen (*Wilhelm et al.* 1999).

Jedoch scheint ein Absinken der Atemfrequenz bei Verwendung von Remifentanil zur patientenkontrollierten Analgesie kein seltenes Phänomen zu sein: bei 41 % aller Patientinnen, die sich einer Brustbiopsie in Lokalanästhesie unterzogen und eine Sedierung mit Remifentanil  $0,1 \mu\text{g/kg/min}$  plus initial 2 mg Midazolam i.v. erhielten, musste die Dosis reduziert werden, da Abfälle der Atemfrequenz auf unter 8/min und Abfälle der Sättigung auf unter 90 % auftraten (*Avramov et al.* 1996). Die gleiche Anfangsdosierung von  $0,1 \mu\text{g/kg/min}$  Remifentanil wurde in einer Multicenterstudie an 107 Patienten zur Unterstützung der Regionalanästhesie gewählt (*Mingus et al.* 1998). Hierbei zeigten ältere Patienten gehäuft Hypoventilationen, sodass die Auto-



ren eine Dosisreduktion um 50 % ab dem 65. Lebensjahr empfohlen. Und auch Sa Rego und Mitarbeiter stellten unter Remifentanil-Applikation während extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie bei bis zu 30 % der Patienten Apnoephasen fest (Sa Rego *et al.* 1999).

In der vorliegenden Untersuchung unter Verwendung von 0,025 bis 0,05 µg/kg/min Remifentanil und 1 bis 2 mg/kg/h Propofol lässt sich ein signifikantes Absinken der Atemfrequenz von anfänglich im Median 22 (10 bis 38) auf 14 (9 bis 24) pro Minute zum Zeitpunkt der maximalen Sedierung (20 min nach Pleuraeröffnung) festhalten. 2 von 32 Patienten hatten im Verlauf der Untersuchung eine durch die Sedierung ausgelöste Atemdepression, da bei ihnen Atemfrequenzen von unter 10 (8 bzw. 9) Atemzüge/min für einen Zeitraum von über 5 Minuten ermittelt wurden, ohne dass es jedoch notwendig geworden wäre, weitergehende Maßnahmen (z.B. assistierte Beatmung) zu ergreifen. Abgesehen von diesen beiden Fällen bewegten sich die Atemfrequenzen im normopnoeischen Bereich.

Unter einer Sedierung mit Remifentanil und Propofol kommt es zu einer zentralen Dämpfung der Atemregulation mit einem verminderten Atemantrieb bei Anstieg des arteriellen Kohlendioxiddruckes (paCO<sub>2</sub>). Der paCO<sub>2</sub> wird in erster Linie von der körpereigenen CO<sub>2</sub>-Produktion sowie der alveolären Ventilation bestimmt, spiegelt die Atemtätigkeit des Patienten wider und eignet sich somit zum Feststellen einer Hypoventilation (Larsen 2002). Da die Pulsoxymetrie kein geeignetes Instrument für die Überwachung der Ventilation darstellt, weil Abfälle der Sauerstoffsättigung infolge Hypoventilation bzw. Apnoe erst deutlich zeitverzögert eintreten, wurde in der vorliegenden Untersuchung der arterielle Kohlendioxidpartialdruck zu den festgelegten Messzeitpunkten mittels Blutgasanalyse bestimmt und die Kapnographie zusätzlich zur Überwachung der Atemtätigkeit und zur Ermittlung der Atemfrequenz genutzt. Während internistischer Thorakoskopien kommt es unter dem Einfluss einer Analgosedierung mit Remifentanil und Propofol zu einem Anstieg des paCO<sub>2</sub> von im Median 38,5 (30,8 bis 46,2) mm Hg vor Beginn der Sedierung auf im Median 46,3 (40,8 bis 50,7) mm Hg zum Zeitpunkt der maximalen Sedierung (20 min nach Pleuraeröffnung). 10 min nach Beendigung der Analgosedierung erreicht der arterielle Kohlendioxidpartialdruck Werte im Median von 41,3 (34,8 bis 51,6) mm Hg, ohne jedoch sein Ausgangsniveau zu erreichen, was durch den Wegfall der endogenen Faktoren (Stress, Angst) und durch die intraoperative Gabe von 2 g Metamizol zur postoperativen Schmerzprophylaxe bedingt ist.

In einer Untersuchung zur Sedierung mit 0,5 mg/kg/h Propofol und 0,04 µg/kg/min Remifentanil zur Bronchoskopie bei spontan atmenden Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose wurde ein Anstieg des endtidal ermittelten Kohlendioxidpartialdruckes von im Median 48 auf 60 mm Hg beobachtet (*Haid 2008*).

Auch beim Einsatz von 0,05 µg/kg/min Remifentanil und 2 mg/kg/h Propofol zur bronchoskopischen Intubation bei Patienten mit vorhersehbaren schwierigen Intubationsverhältnissen wurde ein Anstieg des endtidal ermittelten CO<sub>2</sub>-Wertes beobachtet. Die maximal gemessenen CO<sub>2</sub>-Werte während der bronchoskopischen Intubation lagen im Vergleich zum Ausgangswert, der  $33,8 \pm 4,75$  mm Hg betrug, um  $4,9 \pm 5,31$  (28 bis 50) mm Hg höher (*Neidhart et al. 2001*).

In der Literatur ist eine physiologische arterio-endtidale Partialdruckdifferenz von 2 bis 5 mm Hg angegeben und der endexpiratorische Kohlendioxidpartialdruck gilt als nicht invasiver Schätzwert des entsprechenden Partialdruckes im arteriellen Blut, somit sind die Ergebnisse von Haid und Neidhart mit denen aus unserer Untersuchung durchaus vergleichbar. Die Erfassung des endtidalen CO<sub>2</sub>-Partialdruckes und der Vergleich mit dem arteriellem pCO<sub>2</sub> war jedoch nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

Der Effekt der dosisabhängigen Atemdepression durch Remifentanil kann auch schon bei relativ niedrigen Dosierungen auftreten (*Larsen 1999*). Da auch für Propofol atemdepressive Wirkungen bis hin zur Apnoe beschrieben sind (*Reinhold et al. 1998*), muss mit der Möglichkeit eines drastischen Abfalls der Sauerstoffsättigung beim kombinierten Einsatz beider Substanzen durch additive Wirkung gerechnet werden. Es ist daher bei Patienten, die Remifentanil erhalten, eine engmaschige Überwachung der respiratorischen Funktion und die Bereitstellung von Sauerstoff zur Insufflation notwendig.

Medge weist in seinem Fallbericht über die Verwendung von Remifentanil als Langzeitinfusion über 34 h zur geburtshilflichen Analgesie auf das Ausbleiben eines Sättigungsabfalles bei kontinuierlicher Inhalation von 4 l O<sub>2</sub> hin (*Medge et al. 2002*). Auch konnte die Arbeitsgruppe um Moser bei dem Einsatz von Remifentanil zur Analgosedierung in der interventionellen Radiologie keinen Sättigungsabfall unter 96 % bei kontinuierlicher Sauerstoffgabe verzeichnen (*Moser et al. 2005*).

Unter einer Analgosedierung mit 0,025 bis 0,05 µg/kg/min Remifentanil und 1 bis 2 mg/kg/h Propofol konnte auch in unserer Studie bei kontinuierlicher Applikation von 6 l Sauerstoff über die Gesichtsmaske kein klinisch bedeutsamer Abfall der Sauerstoff-

sättigung während der thorakoskopischen Untersuchung erfasst werden. Die Sättigungswerte lagen vor Beginn der kontinuierlichen Sauerstoffinsufflation von 6 l/min im Median bei 94 (83 bis 96). Nach 5 Minuten O<sub>2</sub>-Gabe wurden Sättigungswerte von im Median 99 (91 bis 100) ermittelt. Unter kontinuierlicher Applikation von Remifentanyl und Propofol sank die Sauerstoffsättigung nach Eröffnung der Pleura nur minimal im Median auf 98 (93 bis 100) und blieb bis zum Ende der Untersuchung auf diesem Niveau stabil. Nach Beendigung der internistischen Thorakoskopie lag zum Verlegungszeitpunkt die Sauerstoffsättigung im Bereich der Ausgangswerte.

In der Literatur fanden sich keine Hinweise auf das Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes (paO<sub>2</sub>) während der internistischen Thorakoskopie in Spontanatmung. Entsprechende Untersuchungen gibt es nur unter Einlungenventilation mittels Doppellumentubus in Allgemeinanästhesie. Unter einer Sedierung mit Remifentanyl und Propofol kommt es zu einem signifikanten Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes nach Umstellung von Zwei- auf Einlungenventilation (*Balke* 2004). Bei der Einlungenventilation wird die Störung des pulmonalen Gasaustausches nur durch die aufrechterhaltene Perfusion der nicht ventilierten Lunge, also einem Anstieg des intrapulmonalen Shuntvolumens verursacht. Der paO<sub>2</sub> während der Einlungenventilation unterliegt größeren Schwankungen, hauptsächlich bedingt durch Einflüsse, die zu einer Abschwächung der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion führen (Anästhetika, Störungen im Säure/Basenhaushalt, operative Traumen, etc.).

In unserer Studie kommt es unter dem Einfluss einer Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol nicht zu signifikanten Änderungen des paO<sub>2</sub>. So beträgt der paO<sub>2</sub> nach Umlagerung des Patienten in Seitenlage und vor Beginn der Analgosedierung im Median 111 (60 bis 215) mm Hg und steigt bis Eröffnung der Pleura auf im Median 120 (62 bis 232) mm Hg. 10 Minuten nach Pleuraeröffnung liegt der paO<sub>2</sub> im Median bei 104 (67 bis 220) mm Hg und nach 20 Minuten bei 119 (80 bis 223) mm Hg. Zum OP-Ende werden paO<sub>2</sub>-Werte von 97 (60 bis 244) ermittelt und zum Verlegungszeitpunkt beträgt der arterielle paO<sub>2</sub> 109 (109 bis 204) mm Hg.

Da das Ausmaß einer Erkrankung der nichtabhängigen Lunge eine signifikante Stellgröße der Blutflussmenge dorthin ist (*Benumof* 1991), kann die Stabilität des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes in unserer Studie einerseits durch die teilweise massiven Pleuraergüsse bedingt sein, durch welche schon präoperativ infolge von Schwerkraft, Atelektase und hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion eine Minderung des Blutflusses in die erkrankte Lunge besteht und ein Kollabieren dieser ohne gro-

ßen Shuntanstieg erfolgt. Andererseits wird durch die an intraoperative Bedürfnisse angepasste Remifentanil- und Propofoldosierung eine zu starke Dämpfung des Atemzentrums vermieden, sodass eine Abnahme der Atemfrequenz und beginnende Hyperkapnie noch mit Steigerung des Atemzugvolumens beantwortet und ein Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes verhindert wird.

Während bei intubierten Patienten die Überwachung der Ventilation durch den Einsatz der Kapnometrie und -graphie fest etabliert ist, existieren in der Literatur keine Hinweise auf den Einsatz beider Verfahren zur Überwachung der Ventilation spontan atmender Patienten während internistischer Thorakoskopien. Die kontinuierliche end-tidale Messung ist unter Thorakoskopiebedingungen zu empfehlen, da die weniger störanfällige Blutgasanalyse nur einen punktuellen Wert anzeigen kann.

Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass die Nutzung des CO<sub>2</sub>-Monitoring mit der Möglichkeit der quantitativen Erfassung der Atemfrequenz und der semiquantitativen Überwachung der Atemtiefe während einer Analgosedierung mit Remifentanil und Propofol wichtige Informationen für den Anästhesisten liefert, um eine Hypoventilation frühzeitig zu erkennen.

### **6.3 Grad der Sedierung und Analgesiequalität**

Die Quantifizierung des Sedierungsgrades unterliegt einer ausgesprochenen Subjektivität, weshalb bereits einige Skalen zur Beurteilung entwickelt wurden (*Samara et al* 1988, *Taub und Eisenberg* 1976), die allerdings noch nicht validiert werden konnten. Die Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scala scheint dagegen eine objektive Beurteilung des Wachheitsgrades sedierter Patienten zu ermöglichen (*Chernik et al* 1990). Dabei werden in dem zusammengesetzten Score aus der Skala verschiedenen Aspekte berücksichtigt, die in der Einschätzung des Sedierungsgrades als wichtig erachtet werden (s. Tab. 1), so z.B. Reaktion, Gesichtsausdruck, Sprache und Ausmaß der Ptosis (Herabhängen eines Augenlides).

Um dem Operateur, bzw. im Falle der internistischen Thorakoskopie dem Untersucher optimale Arbeitsbedingungen zu ermöglichen, ist es Voraussetzung, dem Patienten eine komfortable und angenehme Behandlungssituation zu schaffen, die Abwehrbestrebungen entgegenwirkt. Während der internistischen Thorakoskopie ist es erforderlich, dass der Patient möglichst ruhig liegt, um Verletzungen der Lunge, der Pleura, des Mediastinums oder des Zwerchfells zu vermeiden. Eine Unruhe des Pa-

tienten würde dieser Forderung entgegenstehen, zudem können Ängste und Erregung das Schmerzempfinden verstärken.

Eine Sedierung unterstützt daher das Erreichen des Behandlungsziels bei größtmöglichem Patientenkomfort, wobei die Verwendung von Sedativa bzw. Hypnotika in Verbindung mit Opiaten das Risiko einer Atemdepression erhöht (Gross *et al.* 1983). Während der thorakoskopischen Untersuchung wurde zu 6 definierten Messzeitpunkten der Sedierungsgrad der Patienten mit Hilfe der Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scala erfasst. Vor Beginn der Analgosedierung hatten alle Patienten einen Sedierungsgrad von 5, was einem wachen Patienten entspricht. Zum Zeitpunkt der Pleuraeröffnung konnte bei 14 (44 %) Patienten ein leichter (OAA/S 4) und bei 12 (38 %) ein mittlerer Sedierungsgrad beobachtet werden. 6 Patienten (19 %) hatten zu diesem Zeitpunkt schon einen Sedierungsgrad (OAA/S 2) erreicht. Mit fortschreitender Dauer der Analgosedierung nimmt der Anteil der Patienten, die eine leichte Sedierung (OAA/S 4) aufweisen deutlich ab und immer mehr Patienten erreichen ein mittleres Sedierungsstadium (OAA/S 3). Die prozentuale Verteilung der Patienten mit OAA/S 2 und 3 verändert sich hingegen 10 bzw. 20 min nach Pleuraeröffnung nicht (s. Tab. 12). Bei einem Patienten musste 20 min nach Pleuraeröffnung die Sedierung reduziert werden, da er zu diesem Zeitpunkt einen OAA/S von 1 aufwies.

In einer Untersuchung an 40 Patienten mit erwartet schwierigem Atemweg erwies sich eine Kombination von 0,05 µg/kg/min Remifentanyl und 2 mg/kg/h Propofol als sicheres Sedierungsverfahren zur fiberoptischen Intubation. 35 Patienten zeigten eine gute bis sehr gute Sedierung und bei 37 Patienten bestand keine Erinnerung an die Intubation (Neidhart *et al.* 2001).

Bei 987 Patientinnen, die eine transvaginalen Ovarialpunktion im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation erhielten, wurde der Eingriff in einer Kombination aus Maskennarkose und Analgosedierung mit 0,2 bis 0,25 µg/kg/min Remifentanyl und 1 bis 1,25 mg/kg/h Propofol durchgeführt. Nachdem die Remifentanylinfusion 90 Sekunden mit 0,5 µg/kg/min lief, erhielten die Patientinnen eine Bolusgabe von 2 mg/kg/KG Propofol zur Narkoseinduktion und Remifentanyl und Propofol wurden an die Erhaltungsdosis angepasst. Bis zur Rückkehr der Spontanatmung, 2 bis 4 Minuten, wurden die Patienten manuell beatmet, ebenso bei Abfall der Sauerstoffsättigung unter 95 %, ansonsten atmeten die Patientinnen während des Eingriffes spontan (Finckh 2008). Ein guter Sedierungsgrad und die große Akzeptanz des Sedierungsverfahrens wurde durch die Tatsache verdeutlicht, dass sich 88 % der befragten Patienten erneut für

diese Art der Sedierung entscheiden würden, bei einer Zweitnarkose waren es sogar 100 %.

Lauwers und Kollegen untersuchten Remifentanyl in Dosierungen von 0,04 bzw. 0,07 oder 0,1 µg/kg/min plus Midazolamboli von 2 mg bei Patienten, die sich einer Hand- bzw. Hüftoperation in Regionalanästhesie unterzogen. Die Autoren fanden in allen 3 Gruppen größtenteils eine Sedierung der Stufe 3 bis 2 auf der OAA/S-Skala, jedoch kam es zu signifikantem Auftreten von Nausea, Juckreiz, Schwitzen und Atemdepression (*Lauwers et al.* 1999).

Schmerz hat für den Patienten eine individuell sehr unterschiedliche Bedeutung und wird deshalb immer sehr subjektiv erlebt. Die Messung von Schmerzen sieht sich daher immer dem Problem der mangelnden Objektivierbarkeit ausgesetzt. Um zumindest jedoch eine gewisse Vergleichbarkeit zu erreichen, hat sich die Beurteilung mittels einer numerischen Skala bewährt. Der Patient gibt seine Schmerzen als Zahlenwert an, wobei „Null“ für völlige Schmerzfreiheit und „Zehn“ für maximal vorstellbare Schmerzen stehen (s. Abb. 7). Insbesondere eine Verlaufsbeobachtung wird somit ermöglicht.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Schmerzen zu sechs Messzeitpunkten auf einer numerischen Analogskala erfasst.

Von 25 Patienten, die vor Beginn der Untersuchung keine oder nur sehr leichte Schmerzen (NAS 0 oder 1) hatten, nahm bei 10 Patienten zum Zeitpunkt der Pleuraeröffnung die Schmerzstärke auf NAS 2 oder 3 zu. Dies kann dadurch bedingt sein, dass die Sedierungstiefe und das erreichte Analgesieniveau nach ca. 5 bis 10 Minuten kontinuierlicher Infusion von Remifentanyl und Propofol noch nicht ausreichend war, um solche schmerzhaften Manipulationen an der Pleura zu tolerieren. Mit zunehmender Dauer der Analgosedierung wurde eine Verminderung der Schmerzintensität erreicht, da die erfassten Schmerzstärken ähnlich den Ausgangswerten vor Beginn der thorakoskopischen Untersuchung waren. So hatten 93 % der Patienten 10 Minuten nach Pleuraeröffnung Schmerzen der NAS 2 oder geringer. Insgesamt ist eine hohe Effektivität der analgetischen Versorgung zu verzeichnen, da die Schmerzen die Stufe NAS > 3 nur selten überschritten.

Auch in einer Untersuchung zur Analgosedierung mit Remifentanyl bei spontan atmenden Patienten für Eingriffe in der interventionellen Radiologie konnte bei einer Remifentanylinfusion von bis 0,13 µg/kg/min eine Verminderung der Schmerzintensi-

tät parallel zur Dauer der Remifentanilinfusion festgestellt werden (*Moser et al.* 2005).

Da bei Pleurabiopsien und Pleurodesen entsprechend der S-3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ mit dem Auftreten geringer bis mittlerer Schmerzen gerechnet werden muss (*DIVS* 2007) und die systemische Gabe eines Opioids in Verbindung mit einem Nichtopioid empfohlen wird, haben wir während der Untersuchung den Patienten 2 g Metamizol zusätzlich zur kontinuierlichen Infusion von Remifentanil verabreicht. Eine Studie von Perttunen et al. stellte 1999 fest, dass durch die Gabe eines Nichtopioids bei Thorakoskopien der Opioidkonsum reduziert wird (*Perttunen et al* 1999).

## 7 Schlussfolgerungen

Die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl und Propofol ist zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Analgosedierung spontan atmender Patienten während internistischer Thorakoskopien geeignet. Eine Dosis von 0,025 bis 0,05 µg/kg/min Remifentanyl und 1 bis 2 mg/kg/h Propofol erwies sich hierbei als günstig. Der Atemantrieb der Patienten bleibt erhalten, die Oxygenierung bleibt stabil und keiner der 32 Patienten unserer Studie musste intubiert und beatmet werden. Die hämodynamische Stabilität der Patienten unter dem gewählten Dosierungsregime war gegeben, die untersuchten Patienten waren relativ schmerzfrei und es musste keine Thorakoskopie wegen mangelnder Sedierung vorzeitig abgebrochen werden.

Bei einer kontinuierlichen Applikation von Remifentanyl und Propofol muss jedoch bedacht werden, dass es bei zunehmender Infusionsdauer zu einer Medikamentenkumulation von Propofol kommen kann. Das Risiko einer unerwünscht starken Sedierung mit einhergehender Atemdepression steigt daher bei länger andauernden thorakoskopischen Untersuchungen. So sind bei Patienten, die eine Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol erhalten, eine engmaschige Überwachung der respiratorischen Funktion und die Bereitstellung von Sauerstoff zur Insufflation notwendig. Auch anfänglich gute Sedierungsgrade müssen im Verlauf unbedingt überwacht werden. Bei unseren Patienten geschah dies kapnographisch, klinisch und durch Erfassen der Sedierungstiefe mittels Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scala. Wir beobachteten bei 2 Patienten Zeichen einer klinisch relevanten Hypoventilation (Atemfrequenz < 10/min) und führten eine Dosisanpassung von Remifentanyl und Propofol durch. Bedeutsame Abfälle der pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigung hatten wir in unserer Studie nicht zu verzeichnen.

Um eine größtmögliche Sicherheit für unsere Patienten zu gewährleisten und eine Atemdepression zu vermeiden, haben wir keine Remifentanylboli appliziert. Nach unserer Erfahrung ist es wichtig, die Dosis an den klinischen Erfolg anzupassen. Der Effekt einer Analgosedierung mit Remifentanyl und Propofol während der internistischen Thorakoskopie in Spontanatmung kann anhand der Atemfrequenz und der Kapnographie beobachtet werden. Ab einer Atemfrequenz < 10/min sollten die Remifentanyl- und Propofoldosen reduziert werden.



Diese Art der Analgosedierung sollte aber ausschließlich von Anästhesisten durchgeführt werden, die bei akzidenteller Gabe eines Remifentanilbolus mit Apnoe jederzeit auf die rasche Sicherung des Atemweges vorbereitet sein müssen.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

**Adams HA, Bauer R, Gebhardt B, Menke W, Baltes-Götz B (1994)**

TIVA mit S(+)-Ketamin in der orthopädischen Alterschirurgie. Endogene Stressreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten.

*Anaesthesist*; 43: 92–100

**Adams HA, Kochs E, Krier C (2001):**

Heutige Anästhesieverfahren – Versuch einer Systematik.

*AINS*; 36: 262–267

**Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. (2001):**

Management of malignant pleural effusions.

*Eur Resp J*; 18: 402–419

**Avramov MN, Smith I, White PF (1996):**

Interactions between midazolam and remifentanyl during monitored anaesthesia care.

*Anaesthesiology*; 85: 1283–1289

**Balke F (2004):**

Vergleichende klinische Untersuchungen zur Oxygenierung bei Einlungenventilation in Narkose unter intravenöser Anästhesie mittels Propofol versus balancierte Anästhesie mittels Sevofluran [Dissertation].

*Jena: Friedrich-Schiller-Universität*

**Benumof. JL (1991):**

Spezielle Physiologie der Seitlage, des offenen Brustkorbs und der Einlungenventilation

*Anästhesie in der Thoraxchirurgie Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York S.91–93*

**Berger MM, Gust R (2005):**

Perioperative Evaluation der Lungenfunktion.

*Anaesthesist*; 54: 273–286

**Brekel JA, Duurkens VAM, Vanderschueren RGJRA (1993):**

Pneumothorax: results of thorakoscopy and pleurodesis with talc poudrage and thorakotomy.

*Chest; 103:345–347*

**Bürklee H, Dunbar S, Van Aken H (1996):**

Remifentanyl: a novel, short-acting,  $\mu$ -opioid.

*Anaesth Analg; 83: 521–646*

**Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver J, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL (1990)**

Validity and reliability of Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous midazolam.

*J Clin Psychopharmacol; 10: 244–251*

**Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, Smet AM, Kalkman CJ (2001):**

Long-term-propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients.

*Lancet; 357:117–118*

**Diller. GP (2004):**

Sedierung mit Propofol und Remifentanyl zu diagnostischen und interventionellen Herzkatheteruntersuchungen im Kindesalter [Dissertation].

*München: Ludwig-Maximilians-Universität*

**DGAI: Sedierung und Analgesie (Analgesedierung) von Patienten durch Nicht-anästhesisten (2002):**

*In: AWMF online, AWMF-Leitlinien-Register; 2002: 001/011*

**Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung Schmerztherapie (DIVS)(2007):**

Leitlinie „Behandlung akuter und posttraumatischer Schmerzen“

**Duthie DJR (1998):**

Remifentanyl and tramadol.

*Br. J Anaesth; 81: 51–57*

**Egan TD (1995):**

Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics- a preliminary appraisal.  
*Clin. Pharmacokin*; 29: 80–94

**Egan TD, Lemmens HJM, Fiset Propofol, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL (1993):**

The pharmacokinetics of the new short-acting opioid Remifentanyl (GI 87084B) in healthy adult male volunteers.  
*Anaesthesiology*; 79: 881–892.

**Evans TN, Park GR (1997):**

Remifentanyl in the critical ill.  
*Anaesthesia*; 52: 800–801

**Finckh HM, (2008):**

Vergleichende Untersuchung verschiedener Anästhesieverfahren zur ultraschall- gesteuerten transvaginalen Ovarialfollikelpunktion bei In-vitro-Fertilisation [Dissertation].  
*Bonn: Friedrich-Wilhelms-Universität*

**Frank W (2004):**

Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss.  
*Pneumologie*; 58: 777–790

**Gray PA, Park GR, Cockshott ID, Doudlas EJ, Shuker B, Simon PJ (1992):**

Propofol metabolism in man during the an hepatic and reperfusion phases of liver transplantation.  
*Xenobiotica*; 22: 105–114

**Greilich PE, Virella CD, Rich JM, Kurada M, Roberts K, Warren J, Harford WV (2001):**

Remifentanyl versus meperidine for monitored anaesthesia care: a comparison study in older patient undergoing ambulatory coloscopy.  
*Anaesth Analg*; 92: 80–84

**Gross JB, Zebrowsky ME, Carel WD, Gardner S, Smith TC (1983):**

Time course of ventilatory depression after thiopental and midazolam in normal subjects and in patient with chronic obstructive pulmonary disease.

*Anaesthesiology*; 58: 540–544

**Haid K (2008):**

Sedierung mit Remifentanyl und Propofol versus Codein und Propofol zur Bronchoskopie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Mukoviszidose [Dissertation].

*Berlin: Medizinische Fakultät der Charité*

**Hänel F, Werner C (1997):**

Remifentanyl

*Anaesthesist*; 46: 897–908

**Heindl B (2005):**

Interventionshäufigkeit und Risikofaktoren bei anästhesiologischem Stand-By in der Ophthalmochirurgie – eine retrospektive Analyse.

*AINS*; 40:340–344

**Higgins TL, Yand JP, Estafanous FG et al. (1994):**

Propofol versus Midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting.

*Crit Care Med*; 22: 1415–1423

**Hogue CW, Bowdle A, O’Leary C, Duncalf D, Miguel, R, Streisand J, Kivassillis G, Jameson B, McNeal S, Batenhorst R (1996):**

A multicenter evaluation of total intravenous anaesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery.

*Anaesth Analg*; 83: 279–285

**Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR (1992):**

Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs.

*Anesthesiology*; 76: 334–341

**James MK, Fedmann PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ, (1991) :**

Opioid receptor activity of 87084B, a novel ultra-short acting analgesics, in isolated tissues.

*J Pharmacol Exp Ther*; 259: 712–718.

**Kaiser D (1989):**

Indikationen zur Thorakoskopie beim Pleuraempyem.

*Pneumologie*; 43: 76–79

**Kessler P, Alemdag Y, Hill M, Dietz S, Vettermann J (1196):**

Intravenöse Sedierung von spontan atmenden Säuglingen und Kleinkindern während Magnetresonanztomographie.

*Anaesthesist*; 45: 1158–1166

**Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH (1973):**

Regional distribution of opiat receptor binding in monkey and human brain.

*Nature*; 245: 447–451

**Külling D, Rothenbühler R, Inauen W (2003)**

Safety of nonanaesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy.

*Endoscopy*; 35:679–682

**Larsen R (1999):**

Anästhesie 6. Auflage

*Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore*

**Larsen R (2002):**

Anästhesie 7. Auflage

*Urban & Fischer, München-Jena*

**Lauven PM, Schüttler J (1993):**

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik neuerer intravenöser Hypnotika.

*In Dick W (Hrsg.): Totale Intravenöse Anästhesie. Springer, Berlin Heidelberg, New York S.3–10*

**Lauwers M, Camu F, Breivik H, Hagelberg A, Rosen M, Sneyd R, Horn A, Noronha D, Shaik S (1999):**

The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anaesthesia.

*Anesth Analg*; 88: 134–140

**Lemmens HJM (1995):**

Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Relationship for Opioids in Balanced Anaesthesia

*Clinical Pharmacokinetics*; 2914: 231–242

**Loddenkemper R (1998):**

Thoracoscopy – state of the art.

*Eur Respir J*; 11: 213–221

**Mann T. (1924):**

Der Zauberberg

Gustav Fischer Verlag , Berlin

**Martin J, Bäskell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen Ch, Quintel M, Tonner P, Tryba M Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C (2005):**

Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin.

*Anesthesiol Intensivmed* 2005; 46; Supplement: 1–20

**Mathur PN, Boutin C, Loddenkemper R (1994):**

„Medical Thoracoscopy”: Technique and indications in pulmonary medicine.

*J bronchol*; 1: 228–239

**Mc Lesky CH, Walander CA, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA (1993):**

Adverse events in a Multicenter Phase IV Study of Propofol: Evaluation by anaesthesiologists and post anaesthesia care unit nurses.

*Anesth. Analg.* ; 77: 3–9

**Medge DO, Poss MJ, Dean LS, Harper MA (2002):**

Prolonged intravenous remifentanyl infusion for labor analgesia.

*Anesth Analg*; 94: 918–919

**Mingus ML, Monk TG, Gold MI, Jenkins W, Roland C (1998):**

Remifentanyl versus propofol as adjuncts to regional anaesthesia. Remifentanyl 3010 group.

*J Clin Anesth*; 10: 46–53

**Minto CF, Schnider TW Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, Billaud V, Hoke JF, More KHP, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL (1997):**

Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl.

*Anesthesiology*; 86: 10–23

**Moser B, von Goedecke A, Chemelli A, Keller C, Voelckel W, Lindner KH (2005):**

Analgesiedierung mit Remifentanyl bei spontan atmenden Patienten für Eingriffe in der interventionellen Radiologie.

*Anaesthesist*; 54: 1089–1093

**Motsch J, Roggenbach J (2004):**

Propofol-Infusionssyndrom.

*Anaesthesist*; 53: 1009–1024

**Moutafis M, Dalibon N, Liu N, Kuhlman G, Fischler M (2002):**

The effects of intravenous almitrinin on Oxygenation and haemodynamics during one-lung ventilation.

*Anesth. Analg.*;94: 830–834



**Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S (2000):**  
Validity and reliability of postoperative Quality of recovery score: the QoR-40.  
*Br J Anaesth*; 84: 11–15

**Neidhart G, Bremrich DH, Kessler P (2001):**  
Bronchoskopische Intubation in Remifentanil-Propofol-Sedierung.  
*Anaesthesist*; 50: 242–247

**Numazuki M, Fujii Y (2000):**  
Sub hypnotic dose of propofol for the prevention of nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section.  
*Anaesth Intensive Care*; 28: 262–65

**Perttunen K, Nilsson E, Kalso E (1999):**  
I.v. diclofenac and ketorlac for pain after thoracoscopic surgery.  
*Br J Anaesth*; 82: 221–227

**Reinhold P, Kraus G, Schlüter E (1998):**  
Propofol zur Narkose und Kurzzeitsedierung.  
*Anaesthesist*, 47: 229–237

**Rodriquez-Panadero F, Antony VB (1997):**  
Pleurodesis. State of the art.  
*Eur Respir J*; 10: 1648–1654

**Samara SK, Bradshaw EG, Pandit SK, Papanicolaou AC, Moore BD (1988):**  
The relation between lorazepam-induced amnesia and auditory evoked potentials.  
*Anesth Analg*; 67: 526–533

**SA Rego MM, Inagaki Y, White PF (1999):**  
Remifentanil administration during monitored anaesthesia care: are intermitted boluses an effective to a continuous infusion?  
*Anesth Analg*; 88: 518–522

**Sá Rêgo MM, White PF (2000):**  
Monitored anaesthesia care.  
*In: Miller RD (Hrsg.): Anaesthesia. New York S. 1452–1467*

**Sá Rêgo MM, Watcha MF, White PF (1997):**

The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting.

*Anesth Analg*; 85: 1020–1036

**Sarton E, Romberg R, Nieuwenhuijs D, Teppema LJ., Vuyk J, Schraag S, Dahan A (2002):**

Einfluss von Anästhetika auf die Atemkontrolle

*Anaesthesist*; 51: 285–292

**Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F (1995):**

Histamine concentration and haemodynamic response after remifentanyl.

*Anesth Analg*; 80: 990–993

**Schüttler J, Schwilden H (1996):**

Intravenous anaesthesia – which way are we going.

*Anaesthesist*; 45(12): 1127–1128

**Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J (1989):**

Closed-loop control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans.

*Br J Anaesth*; 62: 290–292

**Shafer A, Doze A, Shafer SL, White PF (1988):**

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anaesthesia.

*Anesthesiology*; 69: 348–356

**Shafer SL, Varvel JR (1991):**

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection.

*Anesthesiology*; 74: 53–63

**Shafer SL, Stanski DR (1992):**

Improving the clinical utility of anaesthetic drug pharmacokinetics.

*Anesthesiology*; 76: 327–330

**Simon PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M (1988):**

Disposition in male volunteers of a sub anaesthetic intravenous dose of oil in water emulsion of <sup>14</sup>C-propofol.

*Xenobiotica*; 18: 429–440

**Smith I, Avramov MN, White PF (1997):**

A comparison of propofol and remifentanil during monitored anesthesia care.

*J Clin Anesth*; 9: 148–154

**Smith I, Avramov MN, White PF (1995):**

Remifentanil versus Propofol for monitored anesthesia care-effects on ventilation.

*Anesthesiology*; 83: A4

**Soltesz S, Biedler A, Silomon M, Schöpflin I, Molter GP (2001):**

Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery.

*Br J Anaesth*; 86: 763–768

**Strauß MJ, Giest J (2003):**

Totale intravenöse Anästhesie – Auf dem Weg zum Standardverfahren bei Kindern.

*Anaesthesist* 52: 763–777

**Takita K, Herlenius EA, Lindahl SG, Yamamoto Y (1997):**

Actions of Opioids on respiratory activity via activation of brainstem  $\mu$ -,  $\delta$ -, and  $\kappa$ -receptors, an in vitro study.

*Brain Res*; 778: 233–241

**Taub HA, Eisenberg L (1976):**

An evaluation of memory under regional anesthesia with IV lorazepam as a premedicant.

*Anaesth Analg*; 55: 368–373

**Vasil B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N (2003):**

The path physiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome.

*Intensiv Care Med*; 29: 1417–1425

**Viallat JR, Boutin C (1998):**

Malignant pleural effusions: recourse to early use of talc.

*Rev. Med. Interne*; 19: 811–818

**Werner O, Malmkvist G, Beckmann A, Stahle S, Nordstrom L (1984):**

Gas exchange and haemodynamics during thoracotomy.

*Br. J. Anaesth.*; 56: 1343–1349

**West. JB, Dollery CT, Naimark A (1964):**

Distribution of blood flow laced lung: relation to vascular and alveolar pressures.

*J Appl Physiol*; 19: 713–24

**Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC jr., Muir KT (1993):**

Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.

*Anesthesiology*; 79: 893–903

**Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J (2001):**

Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome.

*Lancet*; 357: 606–607

**Wilhelm W, Biedler A, Hammadeh ME et al. (1999):**

Ein neues Verfahren zur Schmerzausschaltung bei der transvaginalen Follikelpunktion vor In-vitro-Fertilisation.

*Anaesthesist*; 48: 698–704

**Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T (1996):**

ASA classification and perioperative variables as predictor of postoperative outcome.

*Br J Anaesth* 77: 217–222

## 8 Anhang

<b>Protokoll-Nr.:</b>		<b>Datum:</b>	
<b>Größe:</b>	<b>cm</b>	<b>Alter:</b>	<b>Jahre</b>
<b>Gewicht:</b>	<b>kg</b>	<b>Pat.-Nr.:</b>	
<b>Geschlecht:</b>	<b>m</b> <input type="checkbox"/> <b>w</b> <input type="checkbox"/>		
Nichteinwilligung Nichteinwilligungsfähiger oder unkooperativer Patient Allergien auf Propofol oder Remifentanyl Drogenabhängigkeit oder Opiate als Dauermedikation Cholinesterasemangel Muskelerkrankungen			
<b>Hypertonie:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	<b>PAVK:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>
<b>Diabetes mellitus:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	<b>KHK:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>
<b>β-Blocker:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	<b>Diuretika:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>
<b>ACE-Hemmer:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	<b>Ca-Antagonisten:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>
<b>Nitrate:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	<b>Bronchodilatoren:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>
	<b>VC:</b>	<b>BGA:</b>	
	<b>FEV1:</b>	<b>CRP:</b>	
	<b>HB:</b>	<b>Temp.:</b>	<b>° C</b>
	<b>HK:</b>		
	<b>LZ:</b>		
<b>Diagnose:</b>			
<b>Pleuraerguss:</b>			
	<b>Pleurodese:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	
	<b>Pleurabiopsie:</b>	<b>j</b> <input type="checkbox"/> <b>n</b> <input type="checkbox"/>	

Abb. 18: Verwendeter Protokollbogen Seite 1.

Auf Seite 1 des Protokollbogens wurden demografische Patientendaten, Vorerkrankungen, Medikation, klinische Parameter zur Lungenfunktion, Labor, Diagnose und Menge des Pleuraergusses und auf der 2. Seite des Protokollbogens die Messwerte zu den definierten Messzeitpunkten erfasst.

	vor Analgo- sedie- rung	Pleura offen	10 min Pleura offen	20 min Pleura offen	OP-Ende	10 min nach OP-Ende
Blutdruck						
Herzfrequenz						
Atemfrequenz						
SO <sub>2</sub>						
paO <sub>2</sub>						
paCO <sub>2</sub>						
saO <sub>2</sub>						
OAA/S-Score						
NAS						

**Propofol:**                      1 mg/kg/h                                      2 mg/kg/h                                      Anzahl der Boli:

**Remifentanyl:**                      0,025 µg/kg/min                                      0,05 µg/kg/min

Bitte ankreuzen!

**Abb. 19: Verwendeter Protokollbogen Seite 2.**

## **Danksagung**

Herrn Privatdozent Dr. Markus Paxian möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Realisierung der vorliegenden Arbeit danken.

Herrn Prof. W. Karzai, Chefarzt der Klinik für Anästhesie der Zentralklinik Bad Berka GmbH, bin ich für die statistische Bearbeitung der erhobenen Daten und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der schriftlichen Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Weiter möchte ich mich bei dem ärztlichen und pflegerischen Personal der anästhesiologischen Abteilung der Zentralklinik Bad Berka GmbH bedanken, die mich mit Rat und Tat bei der Durchführung der Untersuchung unterstützten.

Mein besonderer Dank gilt dem Personal der bronchologischen Abteilung der Zentralklinik Bad Berka GmbH für die Unterstützung während des Untersuchungsablaufes.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Herr Professor Dr. W. Karzai, Chefarzt der Klinik für Anästhesie an der Zentralklinik Bad Berka GmbH und Herr PD Dr. med. Markus Paxian, Leitender Oberarzt Anästhesiologie an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine im wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bad Berka, 18.03.2010

Antje Wollmann